

Thesis

TÜBINGEN

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

1967

Die Dehydroisoandrosteron-Ausscheidung nach Prothipendyl (Thiopendyl)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wilhelm van Eimeren
aus Goch

1967

9194

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTOR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0321

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die Dehydroisoandrosteron-Ausscheidung
nach Prothipendyl (Thiopendyl)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wilhelm van Eimeren
aus Goch

1967

Dekan: Professor Dr. F. Lembeck

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. König

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINFÜHRUNG in die Thematik	1
11. Die Psychopharmaka und ihre Gliederung	1
12. Die Neuroleptika	2
121. Der zentralnervöse Angriffspunkt	3
123. Die vom ZNS ausgehenden Nebenwirkungen	5
124. Das psychische Wirkungsbild der Neuroleptika	8
1241. Wirkungsbild bei Dauerapplikation	8
1242. Wirkungsbild bei einmaliger Applikation	9
13. Theorien über die somatische Entstehung von Psychosen und ihre Beziehungen zu den Psychopharmaka	11
131. Die Rolle des Serotonins und anderer Monoamine	11
132. Die Rolle des NNR-Hormone	13
133. Möglichkeit einer gemeinsamen Betrachtung beider genannten Psychose-Theorien	15
14. Die gegenseitige Abhängigkeit von ZNS und Endokrinium und ihre mögliche Bedeutung für die Wirkungsweise der Neuroleptika	16
141. Die Theorie von der "vegetativen Gesamtumschaltung" von F. HOFF	16
142. Die Theorie von Stress und den Adaptationssyndromen von H. SELYE	18
143. Die Befunde aus der Psychiatrie	21

	Seite
15. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit	22
2. Das PROTHIPENDYL	23
3. NNR-Funktion und DHA	25
4. METHODIK zur Bestimmung des DHA	27
5. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	30
6. DISKUSSION	34
61. Die Deutung der Ergebnisse	34
62. Die somatischen Nebenwirkungen	37
63. Das Pharmakopsychom des Prothipendyl	38
631. Die der direkten Medikamentwirkung folgende - zweite - Phase (das Stress-Psychom)	40
64. Zusammenfassung aller Ergebnisse	42
7. ZUSAMMENFASSUNG der vorliegenden Arbeit	44
ABBILDUNGEN	45
LITERATURVERZEICHNIS	51
Lebenslauf	

1. EINFÜHRUNG

11. DIE PSYCHOPHARMAKA UND IHRE GLIEDERUNG

Im letzten Jahrzehnt wurde eine Gruppe von Medikamenten entwickelt, die in kurzer Zeit in der Behandlung von psychotischen Zuständen ein breites Feld einnahm. Gleichweise fanden sie auch den Weg in die anderen Kliniken und in die Praxis zur Beruhigung erregter Patienten. Sie besitzen neben dem Thymoleptikum Imipramin unter den Psychopharmaka die größte Bedeutung und werden meist unter der Bezeichnung Tranquilizer zusammengefaßt. Auch die Namen Neuroplegika oder Ataraktika kommen zur Verwendung (48, 50, 51, 56, 66, 116). Die Zusammenfassung in eine Gruppe verdanken diese Medikamente allerdings nur ihrem gleichen Anwendungsbereich, während sie chemisch sehr verschiedenartig sind. Die bekanntesten Vertreter lassen sich chemisch in vier Gruppen zusammenfassen: (50, 66):

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| 1. Die Phenothiazin-Derivate | z.B. Chlorpromazin (Megaphen) |
| 2. Die Rauwolfia-Alkaloide | z.B. Reserpin |
| 3. Die Derivate des Diphenylmethan | z.B. Hydroxyzin (Atarax) |
| 4. Die Derivate des Propandial | z.B. Meprobramat (Miltan) |

Man kann mit BERGER (10) die ersten drei Gruppen noch enger als "autonomic suppressants" (deutsche Bezeichnung gewöhnlich "Ganglienblocker") zusammenfassen und sie den "zentralen Relaxantien" der Propandiol-Derivate gegenüberstellen. Die Ganglienblocker hemmen z.B. bedingte Reflexe, die Relaxantien nicht.

Andere Autoren gebrauchen die Ausdrücke Tranquilizer, Ataraktika, Neuroplegika und Neuroleptika keineswegs synonym. So bringt H. LINKE (65) folgende Einteilung, wie sie auch von anderen Autoren eingehalten wird. Sie wurde von DELAY und DENIKER auf dem Züricher Kongreß für Psychiatrie 1957 vorgeschlagen (48): Ein differenziertes Schema gibt die Abbildung 1.

a) Neuroleptika

Er zählt hierunter diejenigen Pharmaka, welche eine "Neuroleptie" hervorrufen: "Sie beeinflussen keine bestimmten Krankheiten, sondern ein bestimmtes Psychosyndrom im Verlauf von Krankheiten verschiedener Genese. Sie besitzen einen mehr oder weniger ausgeprägten sedativen und psychischen Dämpfungseffekt, der nur anfangs, aber auch ständig vorhanden sein kann, und darüberhinaus einen anti-psychotischen Effekt, worunter eine nur den Neuroleptika eigene heilungsfördernde Aktion gegenüber psychotischen Phänomenen zu verstehen ist. Die Neuroleptika ändern jedoch nicht nur den Ablauf psychischer Funktionen, vielmehr entfalten sie darüberhinaus auch somatotrope Wirkungseffekte. Sie eignen sich deshalb nicht nur zur Behandlung psychischer Störungen, sondern auch zur Beeinflussung neurovegetativer Fehlsteuerungen sowie von psychischen Begleitsymptomen im Verlauf einer großen Zahl somatischer Krankheiten. So wie ihr Wirkungsspektrum sind auch die den einzelnen Neuroleptika eigenen psychischen und somatischen Nebenwirkungen unterschiedlich und vielgestaltig." - Als ihre Hauptvertreter gelten Phenothiazin und seine Derivate, die Phenothiazin strukturell nahestehenden Substanzen (z.B. die Thipendyl- und Thiaxanthan-Derivate) und Reserpin.

b) Tranquilizer und Ataraktika

Sie sollen im Idealfall bestimmte Areale des Zentralnervensystems (ZNS) dämpfen, ohne ermüdend zu wirken; sie sollen insbesondere Angst-, Spannungs- und Unruhezustände günstig beeinflussen. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind wohl Meprobamat (Miltan) und die Benzodiazepin-Derivate (z.B. Librium).

In der vorliegenden Arbeit interessieren nach dieser Einteilung die Neuroleptika und zwar insbesondere Phenothiazine und verwandte Körper.

12. DIE NEUROLEPTIKA

Die Wirkungsweise der Neuroleptika ist noch weitgehend ungeklärt, jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit nicht einheitlich. Dabei verspricht möglicherweise die Aufklärung ihres Wirkungsmechanismus - gewissermaßen ex juvantibus - zur Kenntnis der Ätiologie der Psychosen beizutragen.

121. Der zentralnervöse Angriffspunkt

Der zentralnervöse Angriffspunkt der Neuroleptika liegt nach zahlreichen Autoren zwischen Cortex und Subcortex (27, 50, 66, 73, 75). Die physiologischen Zusammenhänge zwischen Cortex und Subcortex wurden durch experimentelle Untersuchungen des Schweizer Physiologen HESS (44 - 47) zu klären versucht. Schon 1943 führte HESS durch künstliche Reize im Zwischenhirn bei Katzen Defaecation und Miktion herbei. Nach Interpretation von WITTE (113) war das Verhalten der Katzen dabei zwar weitgehend der Gesamtsituation angepaßt, es fehlte aber doch z.B. das von HESS deshalb für cortical organisiert und induziert gehaltene "Sichern" vorher, wie das "Einscharren" nachher. Das heißt: eine dekortizierte Katze würde sich auf den normalen - physiologischen - Reiz hin genauso verhalten. Das ZNS ist somit topologisch organisiert, und seine oberhalb der Medulla spinalis liegenden Abschnitte - damit auch das Zwischenhirn - repräsentieren nicht Einzelfunktionen sondern ganze Verhaltensweisen. Bei Überwiegen der subcorticalen Reize wird sogar die corticale Kontrolle zurückgedrängt. Alles Wahrgenommene bekommt durch diesen Wegfall der Kontrolle eine tendenziöse, ja absurde Bedeutung; alles wird so z.B. "fressbar" (72). Es besteht aber nicht nur eine Beeinflussbarkeit vom Cortex zum Subcortex hin, sondern auch in umgekehrter Richtung. Es handelt sich also um eine echte Wechselwirkung. Im Elektroencephalogramm (EEG) vermochten MORISON und DEMPSEY zu zeigen (39, 74), daß bei Reizungen der Lammella medialis des Thalamus über größeren Teilen beider Hemisphären des Großhirns langsam größer werdende Potentialschwankungen auftraten. Diese "recruiting responses" sind mit dem Wachrhythmus der Großhirnrinde identisch; dem Alpha-Rhythmus. Er ließ sich im Tierexperiment vom Thalamus aus in den Delta-Rhythmus (Schlaf rhythmus) überführen. Es scheinen also zumindest die Grundaktivitäten des Cortex von hier aus reguliert zu werden. Wegen dieser engen Wechselbeziehung zwischen Cortex und Subcortex verzichteten manche Autoren auch auf eine funktionelle Trennung. HASSLER (39) bezeichnet sie so gemeinsam als "thalamoareale Neuronenkreise". Hier ist also die herkömmliche Vorstellung vom "autonomen" Nervensystem (gegenüber dem "animalischen") auch nicht mehr in Modifikation vorhanden. Trotz der grundsätzlich auch in Lehrbüchern anerkannten Erregungskreise (81) bedeutet die Bestätigung dieser engen Wechselbeziehungen für die meisten anderen Autoren doch nicht den Verzicht auf getrennte Darstellung von Cortex und Subcortex. HESS (44 - 47) faßt diese beiden Systeme so nur in einem Synergismus zusammen und betont auf der anderen Seite sogar ihren jeweiligen Eigencharakter, indem er sie als die "Führungorgane" der beiden Hauptaufgabenkreise des Organismus bezeichnet:

Einerseits nennt HESS das "Binnensystem" mit dem Zwischenhirn als Führungsorgan. Es sorgt für das Konstantbleiben des inneren Milieus (Homoioastase) bzw. es stellt unter dem Einfluß der Anforderungen der Umwelt (Temperatur, Sauerstoffdruck etc.) oder über Wechselwirkung mit dem "Außensystem" eine neu erforderliche Höhe des inneren Milieus ein. Daneben stellt HESS das "Außensystem" mit dem Cortex als Führungsorgan. Es umfaßt die ZNS-Abschnitte, die für die bewußt-sensorische Auseinandersetzung mit der Umwelt ihren Teil (mit Gefahrabwendung, Nahrungssuche etc.) zum Fortbestand des Organismus und schließlich so zu dessen innerem Milieu beitragen. Diesen beiden zentralen Systemen stellt HESS als Innervationssysteme das animalische und das vegetative Nervensystem gegenüber.

Eine ähnliche Gegenüberstellung wie HESS bringt F. HOFF (49) in seiner "klinischen Physiologie und Pathologie" im Kapitel über "die Einheit des Organismus als Ergebnis der Steuerung". - Bei völliger Aufhebung der Wechselbeziehungen durch Läsionen wie Leukotomie, Lobotomie, Cingulektomie wird der Ausfall des Cortex besonders deutlich. Augenscheinliche Veränderungen ergeben sich schon im Verhalten. So beobachtete GLEES (35) an Affen bei Läsionen im Bereich der vorderen Area cingularis das Umschlagen ihres Spontanverhaltens: vorher aggressiv und ängstlich zugleich, wurden sie jetzt zutraulich und zahm. Ähnliche Beobachtungen werden nach der früher in den Psychiatrischen Kliniken häufiger durchgeführten Leukotomie auch beim Menschen gemacht: nämlich Auftreten von Takt- und Schamlosigkeit als Ausdruck eines Distanzverlustes (57). Gerade diese neurochirurgischen Eingriffe werden gerne zu Vergleichen herangezogen, wenn die Wirkung der Neuroleptika und auch der Tranquilizer schlagwortartig beschrieben werden soll (50, 66, 73). Das Verhalten der Rhesus-Affen ändert sich unter Medikation dieser psychotropen Substanzen in der gleichen auffälligen Weise. Ähnliche Verhaltensänderungen wurden auch an anderen Tieren beobachtet; so beim siamesischen Kampffisch, der in der Begegnung mit dem männlichen Geschlechtsgenossen - falls er unter Medikation steht - sonst übliche Imponiergehabe und Kampfgebaren vermissen läßt (1). Bei fast allen Neuroleptika ist auch neurologisch eine Dämpfung der aufsteigenden Bahnen der *Formatio reticularis* nachgewiesen (50). Wie Arbeiten von MORUZZI und MAGOUN (75) beweisen, gehen normalerweise von der *Formatio reticularis* ständig Impulse zur Großhirnrinde, die zum Teil den Wachtonus des Gehirns bedingen. Alle sensiblen und sensorischen Reize sind von einer Steigerung der Aktivität dieses tectoreticulären Systems begleitet, die gleichsam eine Art Bahnung darstellt, indem sie die Großhirnrinde auf den Reiz vorbereitet. Bei Dämpfung dieses Systems wird der Cortex also gegen Reize unempfindlicher, was sich an der Unterdrückung der bedingten Reflexe im Experiment beweisen ließ (77).

	mg/kg		Prozent der erhaltenen bedingten Reflexe nach				
			1 h	2 h	4 h	6 h	10 h
Azacyclonol	20	i.v.	X	100	100	100	X
Meproamat	100	p.o.	X	100	100	X	X
	200	p.o.	X	84	100	X	X
Pentobarbital	12	i.v.	81	100	X	X	X
Reserpin	0,5	i.m.	X	60	25	17	40
11-Desmethoxyreserpin	0,5	i.m.	X	5	2	1	0
Rescinnamin	0,5	i.m.	X	90	51	17	5
Chlorpromazin	1,0	i.m.	30	0	0	50	100

Die vorstehende Aufstellung von PFEIFFER (77) zeigt, daß die Neuroleptika in ihrer Wirkung im Vergleich mit anderen Substanzen stark hervortreten.

Wie nun der Angriffspunkt der Neuroleptika im Einzelnen auch beschaffen sein mag, es scheint ihm jedenfalls im Wesentlichen ein Eingriff in die Beziehungen zwischen Hirnrinde und -stamm zugrunde zu liegen, gleich ob ihre Wirkung mehr den Cortex oder den Stamm oder aber die dazwischen geschalteten Neuronen betrifft.

123. Die vom ZNS ausgehenden Nebenwirkungen

Weitere Aufschlüsse über die Wirkungsweise der Neuroleptika geben die in der Praxis unerwünschten Nebenwirkungen. Hier lassen sich einerseits die vegetativen, andererseits die extrapyramidal-motorischen Phänomene herausheben.

So läßt sich z.B. fast immer eine mehr oder weniger ausgeprägte Störung der Selbststeuerung des Kreislaufes beobachten; Tachycardie, Abfall des systolischen und diastolischen Druckes, was mit subjektiven Symptomen, wie Schwarzwerden vor den Augen, Flimmern, Herzklopfen u.a.m. einhergehen kann. Weiterhin werden einerseits atropinähnliche Wirkungen wie Mundtrockenheit beschrieben, während andererseits aber auch Schweißausbrüche Erwähnung finden. Als vegetative Alterationen ernsteren Ausmaßes stellen sich unter Umständen Störungen der Miktion und der Stuhlentleerung (sowohl Diarrhoe als auch Obstipation), Störungen der Sexualfunktion (z.B. des Cyclus) u.a. ein. Die Literatur über irgendein Neuroleptikum pflegt im allgemeinen auch Anga-

ben über eine mehr oder weniger ausgeprägte Begleitsymptomatik aus dem Vegetativum zu enthalten. Hier seien als Quellen neben eigenen Beobachtungen Arbeiten von LINKE (65), LIPPERT (66), MENG (73) ENGELMEIER (28a) und auch AYD (7) hervorgehoben. Die extrapyramidalen Begleiterscheinungen bei Anwendung von Neuroleptika sind auch rein von der "Zahl" hier schon recht genau analysiert, d.h. es liegen schon sehr verlässliche Angaben über die Häufigkeit verschiedener extrapyramidalen Erscheinungen nach Gabe von Neuroleptika vor. Eine recht gute Einstufung und Einschätzung der verschiedenen Neuroleptika erlaubt z.B. eine Analyse von F.J. AYD, die an einer großen Zahl von Patienten (fast 4 000) gewonnen wurde (7). Vor der Darlegung dieser Ergebnisse erscheint zum besseren Verständnis noch eine differenzierte Darstellung der Phenothiazin-Derivate notwendig (7, 40):

a. Die Präparate mit Piperazinverbindungen in der Seitenkette. Als Beispiel die Strukturformeln der Substanzen Trifluoperazin (Stelazine) und Prochlorperazin (Nipodal) Abbildung 2.

b. Die Präparate mit offener basischer Seitenkette.

Zum Beispiel:

Trifluopromazin (Psyquil), Chlorpromazin (Megaphen) und Promazin (Protactyl). Abbildung 3.

c. Die Präparate mit Piperidylverbindungen in der Seitenkette.

Als Beispiel Mepazin (Pacatal)

Abbildung 4.

Neben den hier angeführten wurden noch vier weitere Präparate untersucht (7), die sich ebenfalls den drei genannten Gruppen zuordnen lassen: Fluophenazin, Perphenazin, Thiopropazat und Methoxypromazin (Mopazin).

Die klinische Erfahrung zeigt nun, daß sich diese Präparate nach ihrer Wirksamkeit pro mg. Dosis sowohl gruppenweise als auch in jeder der genannten Gruppen einzeln unterscheiden. So sind Mepazin, Promazin und Methoxypromazin etwa halb so stark wirksam wie Chlorpromazin (Megaphen) (das klassische Phenothiazin-Derivat). Dieses ist nun wieder weniger wirksam als das Trifluopromazin. Perphenazin 5 - 10mal, Trifluoperazin 8 - 12mal und schließlich Fluophenazin 10 - 20mal wirksamer als Chlorpromazin (7).

Abbildung 5.

AYD (7) fand eine Korrelation zwischen der absoluten Häufigkeit extrapyramidalen Symptome und der klinischen Wirksamkeit der Präparate, d.h. die striopallidären Symptome (hyperkinetisch-dystone Syndrome: Muskelkrämpfe im Fazialis-, Trigemini- und Hypoglossus-Bereich, Opisthotonus, Trismus, Blickkrämpfe, etc. einerseits, hypokinetische Syndrome andererseits: Parkinsonoid

oder "akinetisch-abulisches Syndrom" von FLÜGEL und BENTE (32) traten umso häufiger und umso stärker auf, je therapeutisch wirksamer das Präparat im allgemeinen war, je höher es dosiert und je öfter, bzw. länger es appliziert wurde. Neben den beiden oben aufgezählten Syndromen fand sich noch eine weitere striopallidäre Störung: Akathisie (Sitzangst), z.B. rastloses Umherwandern oder nervöses "von einem Fuß auf den anderen Treten", wenn die Patienten zur Ruhe gezwungen wurden (Poriomanie) (7).

Die Präparate der oben zuerst genannten Gruppe der Phenothiazine (Gruppe a) erzeugten in therapeutischen Dosierungen (bis auf eine Ausnahme: Perphenazin 36 %) bei über 40 % der Patienten im Laufe der Kur eine extrapyramidale Symptomatik, bei Trifluoperazin waren sogar 60 % betroffen. Kein Präparat der beiden anderen Phenothiazin-Gruppen zeigt eine ähnliche starke Nebenwirkung. Hiermit hebt sich schon die Bedeutung der Seitenkettenstruktur für die Wirksamkeit der Präparate heraus. Weiterhin zeigt schon die Betrachtung der Skala, daß die Halogenkomponente am Ringkern des Moleküls von größter Bedeutung zu sein scheint: so erzeugen die Fluor-Verbindungen schon in sehr kleinen Dosen erheblich mehr extrapyramidale Zwischenfälle als die - im übrigen Molekül mit ihnen identischen - Chlor-Verbindungen, diese hinwiederum mehr als die halogenfreien Präparate (7).

Immerhin zeigen auch die genannten Prozentsätze, daß eine beträchtliche Anzahl von Patienten überhaupt keine extrapyramidalen Symptome bildet, daß also möglicherweise die individuelle Prädisposition entscheidender ist als die vorgenannten Faktoren der Struktur und Dosierung des Medikamentes. Erst bei den stärksten Präparaten Fluophenazin und Trifluoperazin werden ja mehr als 50 % der Patienten von den genannten ^{Neben}erscheinungen betroffen. Die allgemeine Übersicht ergibt, daß 61,1 % keine striopallidären Reaktionen aufwiesen, 21,2 % zeigten Akathisie, 15,4 % Parkinsonismus und 2,3 % Dyskinesie (7).

Die meisten Patienten zeigten nur eines dieser Symptome im Laufe der Behandlung. Wurde eine Dyskinesie durch eine Akathisie potenziert, oder ging Akathisie später in Parkinsonismus über, berücksichtigte AYD in der Statistik nur die zuletzt auftretende schwere Symptomatik. AYD fand auch eine deutliche Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter im Auftreten striopallidärer Symptome nach Phenothiazinen. Bei annähernd gleichgroßem männlichem und weiblichem Untersuchungsgut waren von den ca. 1500 Patienten, bei denen AYD extrapyramidale Nebenwirkungen feststellte, 63 % Frauen. Die einzelnen Reaktionstypen gesondert aufgeschlüsselt ergaben ein Mann-Frau-Verhältnis von 2 : 1 für Dyskinesie, für die beiden größeren Gruppen jedoch, Parkinsonismus und Akathisie, je 1 : 2, also doppelt soviel Frauen wie Männer. Insbesondere in Hinblick auf den Parkinsonismus ist dieses Ergebnis auffällig, da der idiopathi-

sche Parkinson nach FREYHAN vorwiegend Männer betrifft (34).

Die Analyse der Abhängigkeit der Symptomatik vom Alter der Patienten zeigt für die Dyskinesie den bevorzugten Befall der jüngeren Lebensjahre, für Akathisie der mittleren Altersgruppe und für Parkinsonismus den Gipfel im Alter von 60 - 70 Jahren, also insgesamt eine Verschärfung der Symptomatik mit zunehmendem Alter (7).

Was den Zeitpunkt des Auftretens dieser Nebenwirkungen im Laufe der Kur betrifft, so bildet sich die Dyskinesie in 90 % der Fälle in den ersten 4 - 5 Tagen aus. Für Akathisie und Parkinsonismus ist der Prozentsatz des Auftretens in den ersten Tagen sehr gering (unter 10 %), 90 % dieser Symptome haben sich erst nach mehr als 70 Behandlungstagen ausgebildet (7).

Es sei hier schon erwähnt, daß die Betrachtung der Nebenwirkungen, wie sie aus der oben zitierten Arbeit hervorgehen, für die Auswahl des für unsere Experimente benutzten Präparates bedeutend war. Wir zogen hierzu die Literatur über mehr als 14 verschiedene Präparate heran - die Arbeit von J.F. AYD lag damals noch nicht vor. Wir wollten unliebsame Nebenerscheinungen - wie sie bei manchen Präparaten zudem ja auch noch am Injektionsort auftreten - bei unseren Versuchen an freiwilligen Probanden möglichst vermeiden.

124. Das psychische Wirkungsbild der Neuroleptika

Das psychische Erscheinungsbild nach Anwendung von Neuroleptika ist wie jedes Pharmakopsychom nach Dauer der Einwirkung, Dosierungshöhe und psychischer Ausgangslage bei Beginn der Behandlung verschieden. Insbesondere ist das Psychom bei Dauerapplikation von dem bei einmaliger Applikation zu trennen. Je kürzer die Wirkungsdauer der Substanz, desto bedeutsamer wird die augenblickliche Verfassung der Psyche (66). Viele Experimente der Pharmakopsychologie zeigen, daß ein über längere Zeit appliziertes Pharmakon allmählich sogar Charakterveränderungen herbeizuführen vermag, während eine kurzfristige, wenn auch starke Intoxikation das nur in seltenen Fällen erreicht (29).

1241. Wirkungsbild der Dauerapplikation

In der Literatur findet sich eine weitgehende Übereinstimmung in der Beschreibung des psychischen Wirkungsbildes eines chronischen Versuchs mit Neuroleptika. Es handelt sich hier allerdings fast ausschließlich um Beobachtungen und Versuche an Kranken, so daß damit die psychische Ausgangslage nicht unbedingt als normal angesehen werden kann. LIPPERT (66) unterscheidet dabei

drei Phasen:

Die erste Phase beginnt gewöhnlich mit vermehrtem Schlafbedürfnis. Aus diesem Schlaf seien die Patienten aber jederzeit erweckbar. Nach einigen Tagen schließt sich dann die Zwischenphase an. Hier sei der Patient zwar im Wachzustand, doch seien Auffassungsvermögen, Konzentration und Initiative eingeschränkt. Äußere Reize würden nur zögernd beantwortet. Weiterhin sei diese Zwischenphase, die überdies nicht immer deutlich würde, durch eine steigende Gleichgültigkeit gekennzeichnet. SIMKO (97) berichtet, daß diese Gleichgültigkeit sich zu einer geradezu "lethargischen Apathie" vertiefen kann. Beim Tierversuch am Siamesischen Kampffisch ließen sich - wie oben schon erwähnt - ähnliche Verhaltensänderungen beobachten (1). PRATAP (80) bemerkt, daß mit der Gleichgültigkeit auch die Suggestibilität erhöht sei.

Danach folgt die eigentliche Kurphase mit wieder zunehmendem Interesse für die Umgebung, gleichzeitiger Minderung der inneren Spannungen, die den Patienten eine distanzierte Auseinandersetzung mit ihren Problemen erlaubt. Mit einem steigenden Mitteilungsbedürfnis verblassen gleichzeitig die Erinnerungen an Erlebnisse in der Psychose. FLÜGEL (66) spricht von einer zunehmenden Harmonisierung der Persönlichkeit. Ob man die hier vorliegenden Wirkungen primär aus einer Einschränkung der Reizempfindlichkeit - gleichsam durch Ausschluß weiterer Störungen, die den Patienten bisher hinderten, sich eingehend mit seiner Problematik auseinanderzusetzen - erklären möchte oder mehr aus einem direkten Eingriff in die Stimmungslage des Patienten, einer also mehr erzwungenen Harmonisierung, die so zur Bagatellisierung und Beseitigung der belastenden Probleme führt: in jedem Fall findet sich eine Änderung im Anmutungscharakter der Welt, d.h. sie wird anders und zwar weniger bedrohlich erlebt. Der Änderung des Erlebnismodus würde chemisch, gleichsam als leibliche Seite der Leib-Seele-Einheit, die Ausschaltung einer psychose-erregenden Noxe entsprechen: etwa über den Ferment- oder den Hormonhaushalt (z. B. Monoaminoxidase, Serotonin, NNR-Hormone). Wir werden auf diese "somatischen" Psychose-Theorien später noch zurückkommen.

1242. Wirkungsbild bei einmaliger Applikation

Der Besprechung der Wirkung von Neuroleptika bei einmaliger Applikation soll die folgende Einteilung zugrunde gelegt werden, und zwar in Anlehnung an LINDEMAN und CLARK (64):

- a. Veränderungen der Wahrnehmung
- b. Einwirkungen auf präformierte Mechanismen, die vom Wachen zum Schlafen führen

c. Beeinflussungen der Funktionen der Leistung und der Affektivität.

zu a. Über Veränderungen der Wahrnehmung im engeren Sinne liegen offenbar keine Veröffentlichungen vor. Wir verfügen nur über Untersuchungen von LEHMANN über Störungen des Zeiterlebnisses:

Mit einer Versuchsanordnung von CASE und HALDANE (14), mit der diese die Wirkung von Kohlensäure testeten, fand er eine Verlangsamung der Klopfgeschwindigkeit: die Versuchspersonen mußten mit einem Stift solange klopfen, bis sie 30 Minuten verstrichen glaubten (61). Dies Ergebnis sagt aber weniger über das Erlebnis einer gebotenen Zeit aus, als vielmehr, daß die "innere" subjektive Zeit der Vpn. verlangsamt ist, d.h. sie erleben weniger pro Zeiteinheit.

zu b. Die einschläfernde Wirkung der Neuroleptika wurde schon vorher erwähnt. Die Wirkung ist nicht die eines Narkotikums, das Lähmungen in bestimmten Gehirnzentren bewirkt. Indem sie aber die Ansprechbarkeit (in oben beschriebener Weise) auf Umweltreize herabsetzen, erleichtern die Neuroleptika den Eintritt des Schlafes. Die Dämpfung des tectoreticulären Systems, die damit eine Reizunempfindlichkeit des Cortex bewirkt, ist im Effekt gleichbedeutend mit einer Ausschaltung aller Umweltreize. H. HOFF (50) verglich deshalb die einschläfernde Wirkung der Neuroleptika mit dem Einschlafen in einem dunklen, schalldichten Raum. Sowohl hirnpfysiologisch als auch psychisch ist weiter auch die Beziehung des Schlafes zur Affektivität von Bedeutung. Immer wieder zeigt sich z.B., daß Schlafstörungen und Störungen der Affektivität gekoppelt auftreten (52). Auch die Wirkung der Neuroleptika auf den Schlaf vermag daher therapeutisch wirksam zu sein und ist wohl mehr als nur eine belanglose Nebenwirkung. Bekanntlich haben ja auch Schlafkuren bei Psychosen Heilungserfolge (29).

zu c. In der Pharmakopsychodiagnostik kommt in besonderer Weise dem Leistungstest Bedeutung zu (112). Es liegen aber - sofern mir nichts entgangen ist - anscheinend keine Mitteilungen über experimentelle Untersuchungen des öfters postulierten Leistungsabfalles nach Neuroleptika vor. Das gleiche gilt von anderen psychischen Faktoren, etwa der Psychomotorik oder der Affektivität. Gewöhnlich wird eine gesonderte Betrachtung der einmaligen Applikation wohl nicht für notwendig erachtet, oder die einmalige Applikationswirkung wird mit der ersten Phase der Dauermedikation gleichgesetzt. Die psychischen Alterationen bei einmaliger Applikation von Prothipendyl wurden in einer gesonderten Arbeit (29) von uns genauer untersucht. Teile der Ergebnisse werden im Verlauf dieser Arbeit noch gebracht werden.

13. THEORIEN ÜBER DIE SOMATISCHE ENTSTEHUNG VON PSYCHOSEN UND IHRE BEZIEHUNGEN ZU DEN PSYCHOPHARMAKA

131. Die Rolle von Serotonin und anderen Monoaminen

Interessante Aufschlüsse über die Ätiologie der Psychosen bieten u.a. die Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen der Höhe des Serotoninspiegels im Gehirn und dem Auftreten von Psychosen und dem Einfluß der Psychopharmaka auf beides (9, 15, 66, 73, 89, 111, 116).

Serotonin wird im Gelbe-Zellen-Organ (FEYRTER, 31) gebildet und spielt wahrscheinlich an gewissen Nervenschaltstellen eine ähnliche Rolle wie Acetylcholin und Nor-Adrenalin (111).

Das Gelbe-Zellen-Organ findet sich im Magen-Darm-Trakt und wird wegen der Färbbarkeit der Granula dieser Zellen mit Silber auch als "argentaaffine" (31) oder "argyrophile" und "argentophile Zellen" (98) bezeichnet. Die Zellen sind verstreut in den Pylorusdrüsen und in den Krypten des gesamten Dünndarmes - besonders gehäuft im Duodenum und Processus vermiformis - anzutreffen. Durch ihre kegelförmige Gestalt mit der Basis zur Membrane propria erscheinen sie vom Lumen abgedrängt. Nach FEYRTER gehören zudem noch die Belegzellen des Magens zum Gelbe-Zellen-Organ.

Die Funktion der Zellen ist noch nicht ganz geklärt. Sie scheinen nicht nur endokrine sondern auch lokal parakrine und exokrine Funktionen zu haben. Andere Anatomen und Pathologen haben einer exokrinen Funktion widersprochen, so HAMPERL und STÖHR jr.; letzterer glaubte in den argentophilen Zellen sogar zugrundegehende Drüsenzellen erblicken zu können. Die endokrine Funktion hingegen ist seit der Entdeckung des wegen seines Entstehungsortes auch als "Enteramin" bezeichneten Serotonins gesichert. Bei Trägern von Karzinoiden ist der Blut-Serotonin-Spiegel erhöht (68). Diese Karzinoide leiten sich von den argentophilen Zellen ab. Wie MASSON zeigen konnte (71), bilden die argentophilen Zellen teilweise Ausknospungen (= Bourgeonnement), die sich dann von der Schleimhaut ganz abschnüren und zu den karzinoiden Geschwülsten entwickeln. Vor MASSON (1914) war es schon CIACCIO (16), der 1906 den argentophilen Zellen endokrine Funktion zusprach. Er vermutete - wegen der auch vorhandenen Chromaffinität dieser Zellen - die Bildung von Adrenalin. In der Tat besteht sogar eine große chemische Verwandtschaft zwischen Serotonin und Adrenalin, wie schon aus einer Gegenüberstellung ihrer chemischen Strukturformeln hervorgeht.

Abbildung 6.

Sie leiten sich ab von den beiden essentiellen Aminosäuren Tryptophan und Phenylalanin (111).

Abbildung 7.

Ihr charakteristisches Merkmal ist der Indolring bzw. eine ihm ähnliche Form. Abbildung 8.

Das Bemerkenswerte ist nun, daß auch viele psychotropen Substanzen Indolringe oder verwandte Strukturen aufweisen. Hier seien als Beispiele Meskalin, LSD-25 und Pervitin genannt.

Abbildung 9.

Alle diese Mittel aber bewirken Symptome, die Ähnlichkeit mit der Schizophrenie aufweisen (111). Eine neuere Substanz, Psilocybin, die aus südamerikanischen Pilzen gewonnen wurde, erzeugt sogar Halluzinationen bei voll erhaltenem Bewußtsein (111). Auch diese Substanz verfügt über den Indolring.

Diese Beobachtungen werfen in der Schizophrenieforschung die Frage auf, ob es sich bei diesem Krankheitsbild nicht um eine Stoffwechselstörung handeln könnte derart, daß durch Abirrungen des Tryptophan- oder Phenylalanin-Stoffwechsels (bzw. seiner Abkömmlinge) Substanzen auftreten, die im Gehirn konkurrierend in den Stoffwechsel von Adrenalin, Nor-Adrenalin und (oder) Serotonin eingreifen und so die psychotischen Symptome auslösen. Entscheidend wichtig scheint die Erhaltung oder Bildung des Indolringes zu sein: Meskalin wirkt nämlich nur in relativ hohen Dosen und braucht immer einige Stunden bis zur vollen Wirkung. Menschen mit Meskalinrausch haben einen Indol-Foetor. Offenbar wird also im Körper am Meskalin der Ringschluß zum Indol durchgeführt. Erst dann wird es seine konkurrierende Funktion zu den genannten Hormonen aufnehmen können (111). Daß der Körper selbst solche Substanzen herstellen kann, beweist die Pellagra. Bei dieser Krankheit wird eine halluzinogene Substanz im Urin ausgeschieden: Porphobilinogen, das als Stoffwechselprodukt von Serotonin aufgefaßt werden kann (111).

Abbildung 10.

Die Symptomatik der Pellagra zeigt aber nicht nur Neuritiden sondern auch in 10 % der Fälle schwere Psychosen mit paranoiden Zuständen (114).

Konsequenterweise kann man so den Anti-Pellagra-Stoff, das Vitamin Nicotinsäure, auch zur Beendigung einer durch die oben aufgeführten Substanzen herbeigeführten Halluzination benutzen (111). Als wesentlich stärkere anti-halluzinogene Substanzen erwiesen sich jedoch Reserpin, Serotonin (beide verfügen über den Indolring) und Phenothiazinpräparate (66, 100, 111). Ein weiterer Hinweis für diese Theorie der Schizophrenie-Entstehung ergibt sich aus einer zufälligen Beobachtung, als versehentlich alte Adrenalin-Ampullen klinisch zur Anwendung kamen: Das inzwischen zu Adrenochrom oxydierte Adrenalin erzeugte bei den

betroffenen Patienten psychotische Symptome (111).

Abbildung 11.

Eine wichtige Rolle in den Theorien einer stoffwechselbedingten Psychose-Entstehung spielt noch das Ferment, das die Monoamine Adrenalin, Nor-Adrenalin und Serotonin abbaut: die Monoaminoxidase. Man glaubt, daß z.B. das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin in der Lage ist, die an Eiweiß gebundene inaktive Form des Serotonin in Freiheit zu setzen und so dem Abbau durch die Monoaminoxidase zuzuführen (111). Während auf diese Weise also der Serotonin-Spiegel gesenkt wird, vermögen andere Substanzen ihn zu heben, indem sie ebenfalls in Konkurrenz zu Serotonin die Monoaminoxidase hemmen und so einen Abbau von Serotonin und der übrigen Monoamine verhindern. Diese "Monoaminoxidase-Hemmer", z.B. Iproniazid, Phenyläthylhydrazin etc., haben durchweg einen ähnlichen Aufbau wie das Adrenalin und entfalten eine fast sichere Wirkung bei der Aufhellung von endogenen Depressionen (100, 111). Hierzu muß man jedoch bemerken, daß eines der wirksamsten Substanzen, Imipramin (Tofranil), kein MAO-Hemmer ist, so daß die Besserung endogener Depressionen zumindest nicht nur über die Beeinflussung des Monoamin-Haushaltes möglich ist. So interessant also die in den letzten Abschnitten geschilderten Zusammenhänge anmuten, so bleibt doch ihr Wert für die Erklärung der Psychose fraglich.

Abbildung 12.

132. Die Rolle der NNR-Hormone

Neben diesen Untersuchungen über Serotonin liegen vor allen Dingen auch solche über Veränderungen des Hormonhaushaltes der Nebennierenrinde (NNR) bei Psychosen vor.

Der Säugling scheidet täglich etwas weniger als 1 mg 17-KS im Urin aus (100). In der weiteren Kindheit werden dann pro Jahr ein mg mehr, also mit 12 Jahren (Pubertät) etwa 12 mg KS ausgeschieden. Bei der Frau bleibt dieser Wert konstant; beim Mann aber ergibt die in der Pubertät einsetzende zusätzliche Produktion von 17-KS in den Hoden eine Steigerung um weitere 6 mg auf 18 mg/die. Eunuchoiden und Kastraten haben daher die gleiche 17-KS-Ausscheidung wie die Frau, d.h. nur aus der NNR stammend (100).

Die 17-KS-Produktion unterliegt nun beim gesunden Menschen Schwankungen, die einmal aus einem konstanten Gipfel nach dem Schlaf, bzw. dem Aufstehen und weiter aus durch starke Belastungen des Menschen am Tage bedingten weiteren Schwankungen besteht. Die Tagesausscheidung übertrifft so die der Nacht,

oder besser: die Ausscheidung zur Zeit des Wachens die des Schlafens. Es ergab sich nämlich, daß z.B. Nachtwächter ihr Ausscheidungsmaximum an 17-KS in der Nacht oder am späten Abend und ihr Minimum am Tage haben. Menschen mit der Gewohnheit des Nachmittagsschlafes zeigen entsprechende Schwankungen der 17-KS-Ausscheidung (100).

Untersuchungen an Schizophrenen ergaben nun interessanterweise, daß bei diesen keine Schwankungen der 17-KS-Ausscheidungsmengen zu finden sind. Es besteht sogar eine Tag-Nacht-Gleiche. Vom Moment der Heilung ab aber stellen sich normale Verhältnisse ein. Beim psychotisch erregten Patienten ist die 17-KS-Ausscheidung stets erhöht, beim katatonisch-stuporösen stets erniedrigt (100). SULMAN (100): "Es erhebt sich nun die Frage post hoc oder propter hoc: wurde der Patient geisteskrank, weil er der Beanspruchung des täglichen Lebens nicht standhielt oder zeigt die 17-KS-Kurve nur nachträglich seine mangelnde Reaktionsbereitschaft an ?" Eine Klärung dieser Frage steht noch aus. Es könnte sich aber zeigen, daß eine Bestimmung der NNR-Aktivität diagnostisch oder prognostisch Bedeutung erlangt.

Neben den oben genannten liegen noch weitere für unsere spätere Fragestellung wichtige Untersuchungsergebnisse vor. So sprechen Schizophrene nicht auf ACTH-Injektionen an (100). Es liegt also irgendwie eine Stressor-Unwirksamkeit vor. Je nach der Ausgangslage ließen sich mit NNR-Hormonen Psychosen heilen und erzeugen (82, 83, 99).

STRAUSS (99) nennt als besondere Erfolge ein sich festigendes Selbstvertrauen schizoider Jugendlicher bei Behandlung mit Dehydroisoandrosteron (DHA). Mit der Erzeugung von Psychosen durch NNR-Hormone glauben manche Autoren eine Basis für die Erklärung der Tatsache zu finden, daß viele Schizophrenien am Ende der Pubertät auftreten, also dann, wenn plötzlich vermehrt 17-KS gebildet werden (11, 82).

REISS (82) weist darauf hin, daß sich bisher eigentlich nur folgendes sagen läßt: gleich, welche physiologische Funktion man betrachtet, der arithmetische Mittelwert ist bei den Schizophrenen der gleiche wie bei normalen Kontrollpersonen. Die Streuung in Extrembereiche ist aber bei den Schizophrenen erheblich breiter. D.h., es liegt keine gesicherte Abweichung irgendeines - bis jetzt untersuchten - physiologischen oder biologischen Wertes (z.B. RR, Blutumlaufzeit, Grundumsatz etc.) bei Schizophrenen in einer bestimmten Richtung vor, vielmehr bietet die Gesamtpopulation der Schizophrenen nur ein deutlich häufigeres Auftreten von Abweichungen biologischer Werte in allen möglichen Richtungen vom Normalwert, als dies bei gesunden Kontrollgruppen der Fall ist. Abbildung 13.

Die Berücksichtigung speziell der NNR-Funktion in der Entwicklung des Krankheitsbildes der Schizophrenie hält REISS für sehr wesentlich. Er führt dabei

folgende Gründe an:

- a) NNR-Adenome geben häufig schizophrene Erscheinungsbilder
- b) Diese Symptome verschwinden nach Entfernung des Adenoms
- c) Insulin-Schock-Therapie bei anfänglich hoher 17-KS-Ausscheidung führt nur dann zur Besserung, wenn eine Erniedrigung der NNR-Hormon-Produktion erreicht wird.
- d) Behandlung mit Cortison kann schizophrene Erscheinungen auslösen.
- e) DHA ebenso.
- f) Schizophrenie tritt gehäuft am Ende der Pubertät auf.

BÜSSOW (12) glaubt bei Endokrinopathien sogar beobachtet zu haben, daß in Fällen auftretender psychotischer Störungen letztere in regelhafter Folge auseinander hervorgehen und bei der Rückbildung der Krankheit die gleichen Stadien in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen; manisch-melancholisch; paranoid; paranoid-halluzinatorisch; sonstige "Schizophrene" Zustände; Kulmination in amentuellen, deliranten und sonstigen akut exogenen Syndromen.

133. Möglichkeit einer gemeinsamen Betrachtung beider genannten Psychose-Theorien

Eine somatische Psychose-Theorie anhand des Verhaltens der Monoamine muß einer solchen anhand des NNR-Hormonhaushaltes nicht widersprechen. Es ist sehr gut möglich, daß der Serotonin-Spiegel mit dem übrigen - von der Hypophyse gesteuerten - hormonellen System eng gekoppelt ist. Jedenfalls findet sich z.B. Serotonin im Klimakterium in übergroßen Mengen (73).

14. DIE GEGENSEITIGE ABHÄNGIGKEIT VON ZNS UND ENDOKRINIUM UND IHRE MÖGLICHE BEDEUTUNG FÜR DIE WIRKUNGSWEISE DER NEUROLEPTIKA

Bei diesem in der Literatur beschriebenen engen Zusammenhang zwischen der Nebennierenrinde (NNR) und den Psychosen halten wir es für sinnvoll zu untersuchen, ob der Heilungserfolg der Neuroleptika nicht auch durch Veränderungen in der NNR-Aktivität mitbegründet sein kann. Tatsächlich ist es unwahrscheinlich, daß die Eingriffe der Neuroleptika in die Funktion des Zwischenhirns ohne entsprechende Erscheinungen im Endokrinium bleiben (17). TONUTTI (103) konnte durch Elektrokoagulation der Nuclei hypothalamici ventromedialis und dorsomedialis einen vollkommenen Ausfall der ACTH-Produktion erreichen. Diese Zentren scheinen also den Stoff zu produzieren, der über das "Portalgefäßsystem" (das sind so oder "portale Venen" genannte Gefäße im Hypophysenstiel, die "infundibularen Spezialgefäße" von NOWAKOWSKI (76)) (79) dem Hypophysenvorderlappen (HVL) die humoralen Impulse (36, 37) gibt. D.h. diese Zentren regulieren die ACTH-Produktion. Eine Eigenaktivität des HVL gibt es demnach nicht. Schon die Grundaktivität wird vom Hypothalamus bestimmt. Durch Belastungen jeder Art kommt es dann nach HOFF und SELYE zu ganz bestimmten Umstellungen im Organismus (siehe weiter unten) u. a. findet sich auch eine Steigerung der Produktion von ACTH und somit auch von NNR-Hormonen. Dem geht also eine erhöhte Erregung der entsprechenden hypothalamischen Zentren voraus - entweder von der Peripherie des Körpers oder, bei psychischer Belastung, vom Cortex her. Daher ergibt eine Leukotomie eine psychische Stress-Unmöglichkeit und die 17-KS sinken danach ab (100). Eine Depression der Aktivität dieser Zentren durch Neuroleptika müßte so ebenso Stress-erschwerend wirken. Die Beobachtung der eben genannten Umstellungen im Organismus nach bestimmten Belastungen führte F. HOFF (49) zur Aufstellung seines Prinzips von der vegetativen Gesamtumschaltung, SELYE (93 - 95) zum Stress-Begriff und zur Entwicklung der Lehre von den Adaptationssyndromen.

141. Die Theorie von der "vegetativen Gesamtumschaltung" von F. HOFF

Ausgangspunkt der Arbeiten von F. HOFF (49) waren: "klinische Beobachtungen bei zentralnervösen Reizzuständen, z.B. Blutungen in das Ventrikelsystem, ferner das Studium der vegetativen Reaktionen bei spontanen Fieberzuständen sowie

nach Einspritzung von Bakterienstoffen und besonders auch experimentelle Untersuchungen mit zentralnervösen Reizen, die wir vor allem mit der Methode der Luftfüllung der Hirnventrikel durchführten." HOFF fand dabei zunächst eine gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukozyten, schließlich aber noch zahlreiche andere charakteristische Reaktionen. Sie sind in der folgenden Tabelle von HOFF zusammengestellt worden.

1. Phase	2. Phase
Fieberanstieg, - höhe	Fieberabfall
Leukozytenanstieg	Leukozytenabfall
Myeloische Tendenz	Lymphatische Tendenz
Eosinophilenabfall	Eosinophilenanstieg
Retikulozytenanstieg	Retikulozytenabfall
Abfall der Alkalireserve (Azidose)	Anstieg der Alkalireserve
Anstieg des Gesamtstoffwechsels	Abfall des Gesamtstoffwechsels
Anstieg des Serum-Eiweiß	Abfall des Serum-Eiweiß
Abfall des $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$ - Quotienten	Anstieg des $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$ - Quotienten
Anstieg des Blutzuckers	Abfall des Blutzuckers
Abfall des Blutfettes	Anstieg des Blutfettes
Abfall des Blutcholesterins	Anstieg des Blutcholesterins
Anstieg der Blutketonkörper	Abfall der Blutketonkörper
Anstieg des Blutkreatinin	Abfall des Blutkreatinin
Änderung des K/Ca-Quotienten	Änderung des K/Ca-Quotienten
Übergewicht des Sympathikus	Übergewicht des Parasympathikus

Diesen beiden eigentlichen Phasen der vegetativen Gesamtumschaltung läßt HOFF eine "flüchtige und inkonstante und in der Regel nur bei schockartigem Einsetzen der Gesamtumschaltung feststellbare" Vorphase vorausgehen, die wie

die zweite Hauptphase vagotonischen Charakter trägt: mit Leukozytenabfall, Lymphozytose, Blutdruckabfall und Temperaturabfall. Es ergibt sich so insgesamt eine 3-phasige Reaktion; eine kurze vagotone Vorphase (Schockstadium), eine sympathikotonische "Leistungsphase" und schließlich eine parasympathikotonische "Erholungsphase". Dieser Reaktionsablauf ist im Organismus einheitlich vorgebildet und seine Auslösung unspezifisch. Einen Sammelbegriff für alle diese Ursachen kennt HOFF nicht (dennoch trifft hier der von SELYE später geprägte Begriff des "Stress" zu), er teilt sie vielmehr in vier Gruppen ein:

- a. Lokale zentralnervöse Reizung (b.B. Blutungen und die röntgendiagnostischen Luftfüllungen der Ventrikel).
- b. Humorale Reizung der zentralnervösen Apparate durch endogene und exogene Wirkstoffe.
- c. Vom Großhirn, bzw. von der Psyche ausgehende Reize (Affekte, Willensakte).
- d. Gesamtumschaltung von Einzelorganen oder nervösen Einrichtungen aus, die in der Peripherie liegen (bezogen auf den zentralnervösen Apparat): z.B. durch Kreislaufzügler, bei Herzinfarkt, vom Vestibularis-Apparat aus.

Überhaupt stehen für HOFF die einzelnen vegetativen Konstanten, die Hormondrüsen-Tätigkeit und die vegetative Grundeinstellung in einem solch engen Zusammenhang, daß Änderungen nur eines Faktors die Umstellung des ganzen Systems auslösen können. In diesem Sinn stellt auch das NNR-Hypophysen-System für HOFF nur ein wichtiges Glied neben vielen anderen dar, unter denen er aber das vegetative Nervensystem besonders hervorhebt, indem nervöse Steuerungseinflüsse vom Zwischenhirn eine zentrale Bedeutung bekommen, die auch ohne Hypophyse wenigstens teilweise eine vegetative Gesamtumschaltung herbeiführen können.

142. Die Theorie vom Stress und den Adaptations-syndromen von H. SELYE

Zur Begründung seiner Stress-Lehre ging SELYE (93 - 95) von Tierversuchen aus, in denen er zeigen konnte, daß die verschiedensten Reize wie Injektion, Intoxikation, Trauma, nervöse Beanspruchung, Hitze, Kälte, Muskelanstrengung und Röntgenbestrahlung beim Organismus eine einzige stereotype Reaktion hervorriefen, während die spezifischen Wirkungen der obengenannten "Stressoren" aber grundverschieden sind (95): "Ihre einzig gemeinsame Eigenschaft besteht

1

darin, daß sie den Körper in einen generellen oder systematischen Zustand von Stress versetzen. So kamen wir zu dem Ergebnis, daß die stereotype Reaktion des Körpers, die alle spezifischen Effekte überwiegt, nichts weiter ist, als die körperliche Manifestierung einer "unspezifischen Stress-Reaktion".

Mit anderen Worten: Es handelt sich um eine Reaktion des Körpers auf den unspezifischen Stress und nicht auf die spezifischen Stressoren.

Die Stressreaktion zeigt sich nach SELYE nun vornehmlich in einer Hyperplasie der Nebennierenrinde mit den histologischen Zeichen der Überaktivität, in einer thymolymphatischen Involution mit den entsprechenden Änderungen in Blut und Lymphe sowie in verschiedenen Schocksymptomen, exzessiver Weise in Magen-Darm-Ulcera. Das Auffallendste an diesen Veränderungen sei nun, daß allein die NNR mit einer Funktionssteigerung reagiere, während alle anderen Organe Tendenzen zu Involution und Degeneration aufwiesen.

Die unspezifische Stress-Reaktion zeigt einen Verlauf in drei Phasen, die insgesamt das "generelle Adaptationssyndrom" darstellen:

- a. Alarmreaktion (A-R), solange die Adaptation noch nicht eingetreten ist, gleichsam der allgemeine "Ruf zu den Waffen".
- b. Stadium der Resistenz (S-R), in dessen Verlauf die Adaptation ihr Optimum erreicht.
- c. Das Stadium der Erschöpfung (S-E), in dem die erworbene Adaptation verloren geht.

(Die biologischen Manifestierungen entsprechen im wesentlichen denen der drei Phasen der vegetativen Gesamtumschaltung von HOFF)

Im Mittelpunkt des Adaptationsgeschehens stehen die Adaptationshormone; das ACTH, das STH und die NNR-Hormone als phlogistische und antiphlogistische Hormone. Der Stress-Mechanismus ist in folgendem Schema von SELYE dargestellt:

Abbildung 14.

Der Stressor beeinflusst das Erfolgsorgan (Target Area) direkt (dicker Pfeil der Abbildung) und indirekt über Hypophyse und NNR. Dieser primäre Erregungsstoff (in der Abbildung als Fragezeichen) scheint nicht immer derselbe zu sein. Durch ACTH wird nun die NNR stimuliert. Die von ihr ausgeschütteten pro-phlogistischen Kortikoide (p-Cs) stimulieren ihrerseits die proliferativen Abwehr- und Reaktionskräfte des Bindegewebes. Sie steigern die "Entzündungsreaktionsbereitschaft" und schützen den Körper vor weiterem Eindringen des Stressors durch Aufrichtung einer "Barrikade" von Bindegewebe. Mehr jedoch als die p-Cs werden auf ACTH von der NNR die antiphlogistischen Kortikoide (a-Cs) ausgeschüttet. Sie begünstigen im Gegensatz zu den p-Cs eine Invasion

des Stressors (z.B. Erreger), indem sie eine Involution des Bindegewebes auslösen und die Entzündungsreaktionsbereitschaft stark beeinträchtigen. Neben den p-Cs wirkt aber das von der Hypophyse ausgeschüttete STH im Sinne einer Steigerung der Entzündungsreaktionsbereitschaft. Im übrigen scheint STH darüberhinaus die Funktion zu haben, das Erfolgsorgan für eine gesteigerte Wirksamkeit der p-Cs zu sensibilisieren.

Im einzelnen sind für die wesentlichen Symptome des durch allgemeine Belastungen ausgelösten generellen Adaptationssyndroms (G-A-S) die verschiedenen Adaptationshormone getrennt verantwortlich: Die Hyperplasie der NNR erfolgt auf das ACTH hin. Die p-Cs und das STH entfalten die vorhin erwähnten proliferativen Tendenzen, die bei einer Steigerung der Produktion dieser Hormone Krankheitserscheinungen im Sinne der Nephrosklerose, Hypertension, vaskuläre Läsionen, (wie Periarteritis nodosa und hyaline Nekrose der Arteriolen) und Arthritiden verschiedener Ausprägung auslösen können. Die thymolymphatischen Erscheinungen mit den entsprechenden Blutbildänderungen werden von den a-Cs ausgelöst. Diese a-Cs entfalten auch eine Wirkung auf den Zuckerhaushalt (Glukokortikoide), während die p-Cs auf den Mineralhaushalt Einfluß nehmen (Mineralkortikoide). Schließlich üben alle Kortikoide einen Effekt auf das ZNS aus (bei steigender Dosierung: Exzitation, Depression der Reflexe, Anästhesie) und sind wohl in den physiologischen Dosen für die in der Stress-Situation auftretenden psychischen Erscheinungen verantwortlich (Siehe in dieser Arbeit Seite 40).

Außer in dem durch einen allgemeinen Stress ausgelösten G-A-S spielen die Adaptationshormone eine Rolle bei den Gewebsreaktionen auf einen lokalen Stress, z.B. einen Abszeß. Diese Reaktionen faßt S E L Y E im Lokalen-Adaptations-Syndrom (L-A-S) zusammen. Sie sind einerseits Degeneration, Atrophie und Nekrose, andererseits Entzündung, Hypertrophie und Neoplasie. Hier bewirken die Adaptationshormone die ihnen schon oben zugesprochenen Bindegewebsreaktionen.

Es erscheint uns nicht sinnvoll, die Theorien von HOFF und S E L Y E gegeneinander auszuspielen: Hier Akzentuierung des Zwischenhirns, dort des HVL-NNR-Systems. Vielmehr scheint uns in ZNS und Endokrinium ein einheitliches Funktionsgefüge vorzuliegen, zumindest eine gegenseitige Abhängigkeit. Der Versuch von TONUTTI zeigt ja nicht nur die vollkommene Abhängigkeit des hormonalen Systems vom ZNS, sondern auch die Abhängigkeit der normalen Funktion des ZNS vom Endokrinium. Auch besteht ja zwischen beiden Systemen kein eigentlicher Gegensatz insofern als ja die Funktionen des ZNS sich nicht in neuroelektrischen Erscheinungen erschöpfen, sondern im wesentlichen auch gerade humoral-fermentativer Art sind - wie ja schon aus der Betrachtung des Serotonin-Haushaltes oben hervorgeht. Verwischen sich doch letztlich in den Vorgängen an den interzellulären und intrazellulären Oberflächen, die im wesent-

lichen das biologische Funktionieren charakterisieren, die Grenzen zwischen chemischem und physikalisch-elektrischem Geschehen! Das gilt sogar auch noch zum Teil für nicht an Oberflächen sich abspielende biologische Vorgänge: so kann man z.B. die für die Informationsspeicherung im Gehirn verantwortlich gemachten Wasserstoffbrücken zwischen Nucleoproteinen der Nervenzellen gleichermaßen als ein chemisches und - z.B. in ihrer Eigenschaft als Dauersender - elektrisches Phänomen betrachten. Es erscheint somit nicht gerechtfertigt, allein aus der Tatsache der einerseits über nervale, andererseits über humorale Bahnen laufenden verschiedenartigen Impulsübermittlung zum Erfolgsorgan eine grundsätzliche Scheidung beider Systeme abzuleiten. Der unterschiedliche Weg der Impulsübermittlung sollte nicht stärker wiegen als die Tatsache der Impulsübermittlung selbst, welche ZNS und Endokrinium zusammen als koordinierendes und integrierendes Führungssystem des Organismus zeigt. Eine Überordnung des ZNS über das Endokrinium erscheint auch deshalb nicht berechtigt, weil humorale Mittel zur Koordination und Integration organischer Funktionen in der biologischen Entwicklung bekanntlich älter sind als neurale. Schließlich soll nicht vergessen werden, daß es ja der Organismus ist, der sich sein Nervensystem baut und nicht umgekehrt.

143. Die Befunde aus der Psychiatrie

Der enge Zusammenhang zwischen ZNS und Endokrinium geht auch aus Befunden der Psychiatrie hervor (11). Schädigungen des Endokriniums und Läsionen des Cortex und Subcortex weisen nach BLEULER die gleichen Symptome auf, d.h. das endokrine und das hirnlokale Psychosyndrom sind im Erscheinungsbild identisch. BLEULER (11) nimmt an, daß Teile des Nervensystems und des Endokriniums funktionelle Einheiten bilden und deswegen jede Störung dieser Einheiten unabhängig vom Ansatzpunkt die gleichen Symptome auslösen. Ein weiterer Hinweis erwächst uns aus dem gekoppelten Auftreten von Entwicklungsstörungen in Hirn und Endokrinium. Dies erinnert daran, daß ja Teile des Endokriniums (Hypophysenvorderlappen und Nebennierenmark) und das Nervensystem entwicklungsgeschichtlich der gleichen ektodermalen Matrix entstammen, während der Hypophysenhinterlappen sich sogar direkt aus Teilen des ZNS entwickelt.

15. DIE FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

In den bis hier vorliegenden Abschnitten betrachteten wir die Stellung der Neuroleptika unter den Psychopharmaka, ihren zentralnervösen Angriffspunkt, ihr psychisches Wirkungsbild und ihr Verhältnis zu den Psychosen. Das Verhalten des HVL-NNR-Systems bei Psychosen und die Versuche zu einer integrierenden Betrachtungsweise von ZNS und Endokrinium führten uns dann schließlich zur Vermutung eines engeren Zusammenhanges zwischen der Wirkungsweise der Neuroleptika und dem Verhalten des Endokriniums (speziell des HVL-NNR-Systems).

Der Versuch, diese vermuteten Zusammenhänge experimentell zu besträtigen, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Sie sollten nicht nur einen Beitrag zur Aufklärung der Wirkungsweise der Neuroleptika bringen, sondern damit gleichzeitig einen weiteren Hinweis auf die eventuelle Rolle der Hormone in der Ätiologie der Psychosen geben. Als Ergebnis unserer Untersuchungen erwarten wir auf Grund der vorangegangenen Überlegungen ein Absinken der NNR-Aktivität mit einer vielleicht nachfolgenden Stress-Reaktion. Den erwarteten Effekt könnte man für die Zeit der Medikamentwirkung wie folgt schematisiert darstellen:

Abbildung 15.

2. PROTHIPENDYL

Unseren Versuchen liegt ein Pharmakon zugrunde, das wir - wie oben schon erwähnt - nach einer Zusammenstellung der Literatur aus mehr als 14 verschiedenen Präparaten auswählten. Es handelt sich um ein N-(3-Dimethylamino-propyl)-thio-phenylpyridylamin-HCl Hydrat (kurz: Prothipendyl).

Die Substanz ist ein kristallines Pulver, das in Wasser und Methanol leicht löslich, in Petroläther und Äther unlöslich ist. Der Schmelzpunkt des Hydrates liegt bei 108 -112 Grad Celsius, das Extinktionsmaximum in methyl-alkoholischer Lösung liegt bei 2500 Å, das Molekulargewicht beträgt 339, 88. Die Strukturformel verrät die Verwandtschaft zu den Phenothiazinen.

Abbildung 16.

(Diese wie die folgenden Angaben über Prothipendyl entstammen von der Firma Homburg uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Arbeiten und Angaben.)

An normalen Katzen zeigten sich nach 1 mg/kg intravenös im EEG langsame, für den Zustand einer Sedierung typische Wellen mit niedriger Spannung, nach 2 mg/kg intravenös trat ein typisches Schlaf-EEG auf. Die "EEG-arousal reaction" nach Reizung der formatio reticularis des Gehirns von Katzen wurde durch 3 mg/kg deutlich gehemmt. Die Substanz greift also an dem für den Affekt bedeutenden aufsteigenden retikulären System an. Aus Versuchen an narkotisierten Kaninchen geht weiter hervor, daß Prothipendyl zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit im Bereich der Rinde führt und die Grundaktivität der Substantia reticularis blockiert. Unter denselben Versuchsbedingungen rief Chlorpromazin eine grundsätzlich ähnliche Wirkung hervor. Für die Erhöhung der Reizschwelle lag der Hauptangriffspunkt von Prothipendyl im "Limbischen System" im Bereich des ventralen und dorsalen Hippocampus (für Chlorpromazin im Bereich der Substantia reticularis). Das sogenannte Limbische System soll vorwiegend für die Steuerung der Affektivität von Bedeutung sein (27).

1 mg/kg Prothipendyl intravenös wirkt an der narkotisierten Katze stark adrenergisch und schwach acetylcholinolytisch, 4 mg/kg wirkt stark adrenergisch und sympathikolytisch, so daß ein Vagotonus resultiert, da eine vagolytische Wirkung nur sehr schwach ausgeprägt ist. Es besteht eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung (Ratte, Katze, Hund) in Dosen von 0,25 - 1,5 bzw. 4 mg/kg

intravenös. Dieser Effekt ließ sich durch Noradrenalin aufheben. Die Herzfrequenz wurde am narkotisierten Hund, wenn überhaupt, dann im Sinne einer Beschleunigung um 10 - 30 % beeinflusst.

Extrapyramidale Symptome, wie sie oben nach verschiedenen Phenothiazinen beschrieben wurden, sind nach Prothipendyl bis jetzt noch nicht beschrieben worden.

Eine Motilitätshemmung der Tiere um 50 % trat bei oralen Dosen von 17 mg/kg (Maus und 2 mg/kg (Ratte), sowie bei parenteralen Dosen von 8 mg/kg (Maus, intraperitoneal) und 3 mg/kg (Ratte, subkutan) ein. Auch normale Kaninchen und Hamster wurden durch geringe Dosen sedativ beeinflusst. Die Wirkung stark sedierender oraler Dosen (50 mg/kg, Maus) hielt 8 Stunden an und war nach 15 Stunden noch zu 40 % vorhanden. Schon in kleinen Dosen (10 und 20 mg/kg oral) hob Prothipendyl eine pharmakologisch erzeugte (Ritalin) Erregung von Mäusen auf. Auch die Morphin-Erregung der Katze wurde durch 10 mg/kg subkutan unterdrückt. Die bei normalen Rhesus-Affen durch mechanische und elektrische Reize auslösbaren sehr heftigen Wutausbrüche ließen sich mit Prothipendyl nicht nur verhindern, die applizierte Substanz machte die Affen trotz des Reizes sogar umgänglich und freundlich. Der Wirkungsbeginn lag je nach Applikationsart verschieden zwischen 3 Minuten (nach intravenöser Injektion) und 35 Minuten (nach oraler Medikation). Die Wirkungsdauer betrug intravenös 1 - 2, subkutan 2 - 4 und oral 5 Stunden. Schließlich werden bei Ratten gesetzte bedingte Fluchtreflexe durch Prothipendyl (wie bei anderen Neuroleptika, siehe Tabelle auf Seite 5) aufgehoben, während der unbedingte Reflex (z.B. Stromstoß) unverändert erhalten bleibt. Schon 0,5 mg/kg Prothipendyl intravenös verhindern die Blutdrucksenkung nach 0,015 mg/kg Serotonin intravenös völlig, bzw. führen zu einer Umkehr dieser Serotonin-Wirkung (Ratte). Weiter wirkte es schützend gegenüber dem Serotonin-Asthma von Meerschweinchen und führte am isolierten Ratten-Uterus zur beträchtlichen Hemmung des Serotonin-Effektes. Die oben beschriebenen Effekte von Prothipendyl weist es als typischen Vertreter der Neuroleptika aus, wie wir sie in den Abschnitten des Einleitungskapitels darstellen konnten. Die Substanz Prothipendyl erscheint daher auch als sehr geeignet, um mit ihr die Wirkung der Neuroleptika auf den Hormonhaushalt experimentell zu untersuchen.

3. NNR-FUNKTION UND DHA

Nach der Auswahl des geeigneten Pharmakons fehlte nur noch ein geeignetes Kriterium für den Funktionsstand der NNR, um zu unseren Experimenten vorzustoßen. Wir glauben es in der DHA-Ausscheidung im Urin in einer wünschenswerten Exaktheit vorliegen zu haben.

Biologische Untersuchungsmethoden zur Messung der NNR-Funktion haben z.B. eine Fehlerquelle von rund 40 % (etwa der einfache Thorn-Test) gegenüber nur 5 % bei chemischen Steroidanalysen (115). Hieraus ergab sich unser Entschluß zu einer chemischen Bestimmungsmethode. In der Fülle von über 100 bis jetzt im Gewebe, Blut und Urin isolierten Steroiden (26) weist das DHA eine Sonderstellung aus: es stammt wahrscheinlich ausschließlich aus der NNR (63, 117) und nicht aus den Gonaden (13). Es wird regelmäßig im Urin gefunden (28), was bedeutet, daß es relativ leicht zugänglich ist, wenngleich es sich natürlich auch aus dem Blutserum bestimmen ließe.

Das DHA wurde erstmals von Butenandt 1935 aus dem Harn isoliert (4). Es ist ein Δ^5 -androst-3 (β)-ol-17-on einer ungesättigten Verbindung der neutralen β -17-Ketosteroide (4). Von der gesamten Gruppe der " β -Fraktion" nimmt man an, daß sie ausschließlich der NNR entstammt (67). Sie ist neben den Mineralo- und Glucocorticoiden die dritte große Gruppe der NNR-Hormone und stellt gleichzeitig etwa 10 - 15 % der Gesamt-17-Ketosteroide dar (8, 117). Außer DHA gehören zur β -Fraktion: 11-hydro-oxy-androsteron, 11-keto-androsteron u.a. (33). Die Hormone dieser Gruppe werden wegen ihrer androgenen Wirkung (und ihrer Verwandtschaft zu den Hormonen der Testes) als "androgene Rinden-Hormone" bezeichnet. Sie haben aber nicht nur diesen virilisierenden Effekt, (etwa 1/13 der Wirkung des Testosterons (67)), sondern greifen z.B. in den Eiweiß-Stoffwechsel ein, indem sie den Aufbau der Proteine fördern, sogenannter proteinanaboler Effekt der Androgene (2, 24, 117). Sie werden deshalb auch N-(Stickstoff)-Hormone genannt (ALBRIGHT). Hinzu kommen noch andere weniger bedeutende biologische Effekte, z.B. gemeinsam mit den eigentlichen Mineralokortikoiden auf den Elektrolyt-Haushalt (117). Da bekannt ist, daß der Körper aus DHA Testosteron aufzubauen vermag (20, 21), ergibt sich die Frage, ob DHA wirklich allein von der NNR produziert wird und nicht eventuell auch noch von den Gonaden. Eine solche Feststellung würde ja DHA-

Bestimmungen zur Ermittlung der NNR-Aktivität untauglich machen. Es ließ sich aber zeigen, daß eine in-vivo-Überführung des Testosterons zurück zu DHA unwahrscheinlich ist: weder ließen sich die dann notwendigerweise auftretenden Zwischensubstanzen nachweisen (67), noch steigerten Testosterongaben oder Tumoren der Testes die DHA-Ausscheidung im Urin (25), während dies z.B. bei hormonaktiven NNR-Tumoren sehr wohl der Fall ist (18). Somit erscheint es berechtigt, das DHA allein den NNR zuzusprechen und seine Bestimmung zur Kontrolle der NNR-Funktion zu nutzen.

Daß DHA wirklich für die Gesamtfunktion der NNR stehen kann, erhellt schon aus der Tatsache, daß nach ACT H Harn corticoide (104), 17-KS und DHA gleichermaßen erhöht sind und parallel zueinander ansteigen (60). Klinisch zeigt sich das ja auch in den Virilisierungserscheinungen, die ebenfalls in ihrer Ausprägung mit dem Anstieg der 17-KS korrelieren (67). Es erwies sich auch die von ARNOLD (6) stammende These als irrig, wonach die drei histologischen Schichten der NNR als Produktionsstätten verschiedener Hormone zu gelten haben. Man nahm an, daß die Mineralcorticoide in der Zona glomerulosa, die Glucocorticoide in der Zona fasciculata und die androgenen Rindenhormone schließlich in der Zona reticularis gebildet würden. Demnach wäre letzterer histologischer Teil der NNR auch die Produktionsstätte des DHA. Nach den histologischen Untersuchungen von TONUTTI und WALLRAFF (104) kommt aber keiner Schicht eine spezifische Funktion zu. Sie konnten auch nachweisen, daß den NNR-Zellen die Fähigkeit innewohnt, die histologische Struktur so zu wandeln, daß sie zu verschiedenen Zeiten verschiedenen Schichten zuzuzählen sind, offenbar nach verschiedener Bedürfnislage des Organismus (progressive und regressive Transformation von TONUTTI, siehe auch die Darstellung von PIRTKIEN, Seite 49 dieser Arbeit, Abbildung 19).

Gegenüber der Bestimmung der Gesamt-17-KS, der Hydroxycortikoide oder des ACTH stellt die Ermittlung des DHA insofern ein besseres Kriterium dar, als diese Hormone entweder auch aus den Testes stammen können oder aber schwerer chemisch erfaßbar sind (5, 67).

4. METHODIK ZUR BESTIMMUNG DES DHA

Zur Messung des DHA benutzten wir die Methode nach ALLEN (3, 22, 23), wie sie durch die Einführung der Girard-Trennung durch WEISSBECKER und Mitarbeiter (110) noch verbessert wurde. Sie hat eine Fehlerbreite von $\pm 5\%$ (58, 59, 67). Wir haben diese Methode allerdings noch einer kleinen Änderung unterworfen, da wir feststellten, daß bei der Äther-Extraktion des Hydrolysats, der Waschung der Äther-Phase mit gesättigter Sodalösung, mit 10 %iger Natronlauge und zweimal mit Aqua destillata rund 10 % der Ätherphase verloren gehen, da sie in den Waschlösungen und dem Hydrolysat gelöst bleiben. Wir umgingen diesen Fehler, indem wir zum Eindampfen bis zur Trockene (vor der Girard-Trennung) nur 50 ccm der Ätherphase verwendeten. Das Analysenendergebnis mußte dann natürlich mit zwei multipliziert werden, um auf den in die Analyse eingegebenen DHA-Betrag zu kommen. Der Analysengang sieht nach dieser Änderung in der praktischen Durchführung jetzt wie folgt aus:

a. Extraktion:

- 100 ml des filtrierten 24-Stunden-Urins werden mit
- 5 ml 25 %iger Salzsäure eine halbe Stunde lang am Rückflußkühler hydrolysiert. (Ist der Urin zu alkalisch - = schäumt -, so setzt man so lange weitere ml Salzsäure hinzu, bis er nicht mehr alkalisch ist.) Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, überführt die Lösung in einen Schütteltrichter und extrahiert 3 Minuten lang mit
- 100 ml peroxydfreien Äther. Die ätherische Lösung wird mit
- 100 ml einer heißgesättigten Sodalösung ausgeschüttelt. Anschließend wird mit
- 100 ml einer 10 %igen Natronlauge ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nun mit je
- 100 ml dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen (meist genügen zweimal).
- 50 ml des Ätherauszuges werden im Wasserbad unter Vakuum eingedampft. -

b. Girard-Trennung

Dem Trockenrückstand werden

- 4 ml einer Girard-Lösung (10 g Girard-T-Reagenz + 20 ml Eisessig + 180 ml

Äthanol) zugefügt und gut durchmischt. Im Wasserbad wird dann der Kolbeninhalt 30 Minuten auf 70 - 80 Grad Celsius erhitzt und dann mit

- 50 ml Eiswasser aufgenommen, mit
- 4 ml 10 %iger NaOH versetzt, zweimal mit je
- 40 ml Waschäther ausgewaschen und schließlich der wäßrigen Phase
- 30 ml Äther zugefügt. Dann wird mit
- 2 ml konz. H_2SO_4 die ein- bis zweistündige Hydrolyse angesetzt. Danach schließt die Girard-Trennung mit Zusetzen von
- 1 ml konz. H_2SO_4 , Ausschütteln mit
- 80 ml Waschäther. Die wäßrige Phase wird verworfen, der Ätherauszug mit Na_2SO_4 entwässert, filtriert und im heißen Wasserbad mit der Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingedampft.

c. Färbung und Messung

Dem Trockenrückstand werden

- 4 ml eines Schwefelsäure-Alkoholgemisches (4 Teile konz. H_2SO_4 und 1 Teil 96 %iger C_2H_5OH) zugesetzt und durchmischt.
- 2 ml davon werden in ein Reagenzglas abgefüllt und beides 12 Minuten in ein Wasserbad von 53 Grad Celsius gesetzt und dann in Eiswasser 1 Minute abgekühlt. Zum einen Teil wurde als Leerwert
- 3 ml des Schwefelsre.-Alkohol-Gemisches gegeben. Zum anderen Teil als dem Farbwert
- 3 ml 96 %iger Äthylalkohol. Zur vollständigen Farbentwicklung werden jetzt 15 - 30 Minuten abgewartet bis im Spektrophotometer die Extinktion bei 600 m μ abgelesen wird. (Bei 600 m μ liegt das Absorptionsmaximum des DHA).

Eine eingehende Diskussion und Darstellung des Analysenganges findet sich bei MAASS (67). Deshalb soll hier nur ein kurzer Überblick gegeben werden:

In der Hydrolyse wird das DHA aus seiner Esterverbindung befreit, aus dem Hydrolysat die gesamten Ketosteroide mit Äther extrahiert und von ihren sauren und phenolischen Anteilen, sowie den Harnpigmenten getrennt.

Mit Hilfe der Girard-Trennung werden dann alle Nicht-17-Ketosteroide, die die Farbreaktion beeinflussen könnten, entfernt. Der zweite Trockenrückstand enthält nur noch 17-Ketosteroide. Die dann anschließende Färbemethode erfaßt nur noch das DHA. - Da die DHA-Ausscheidung am Tag stark schwankt (67), kann man nur den 24-Stunden-Urin verwenden. Wir haben unsere Werte in $\gamma/24$ Stunden angerechnet (man könnte z.B. auch $\gamma\%$ angeben). Für unsere Versuche standen uns die Versuchspersonen leider nur an drei aufeinander folgenden Tagen

zur Verfügung. Der erste Tag wurde zur Ermittlung des Ausgangswertes benötigt. Am zweiten Tag injizierten wir in 10 Fällen 40 mg Prothipendyl (als Dominalforte) i.m., in weiteren vier Fällen nur 20 mg. Darüberhinaus konnten wir noch einen Versuch über 7 Tage anlegen. Dabei wurden am 3. Tag 40 mg Dominalforte i.m. appliziert. Am 4. Tag und am 5. Tag jeweils 80 mg peroral. Die beiden ersten und letzten Tage dienten als Kontrolltage. Die DHA-Werte sind, wie alle vorausgegangenen DHA-Bestimmungen erwiesen (5, 53, 58, 67, 70, 91), außerordentlich starken interindividuellen Schwankungen unterworfen. Es läßt sich also für den Ausgangswert keine Norm postulieren. Individuell scheint der DHA-Wert bei der Fraucyclischen Veränderungen unterworfen zu sein, während er beim Mann nur geringfügig um den Mittelwert streut (70). Als Versuchspersonen kamen daher für uns nur Männer in Betracht, so daß ein DHA-Wert zur Ermittlung des individuellen Ausgangswertes genügt.

5. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Rohwerte: DAH Yin 24 h nach 40 mg Dominal am Injektionstag

Nr.	Name	1. Tag Ausgangswert	2. Tag Injektionstag	3. Tag Kontrolltag
1.	Schw.	171,00 (100 %)	361,95 (212 %)	504,00 (295 %)
2.	Ju.	374,40 (100 %)	924,00 (247 %)	1056,00 (282 %)
3.	San.	452,00 (100 %)	410,10 (91 %)	468,00 (104 %)
4.	Wi.	386,60 (100 %)	769,00 (199 %)	934,40 (242 %)
5.	Schi.	268,40 (100 %)	394,90 (147 %)	812,00 (303 %)
6.	Ko.	250,80 (100 %)	397,60 (159 %)	882,00 (351 %)
7.	Kr.	1860,00 (100 %)	1324,00 (71 %)	1730,00 (93 %)
8.	Saw.	176,40 (100 %)	286,00 (163 %)	512,50 (291 %)
9.	Zi.	215,60 (100 %)	386,00 (178 %)	617,00 (286 %)
10.	Fr.	346,00 (100 %)	671,20 (194 %)	1121,00 (324 %)
M =		450,12 (100 %)	592,48 (166 %)	863,69 (257 %)

Voraussetzung für die statistische Auswertung der drei Stichproben nach der Varianzanalyse ist, daß die Varianzen der Stichproben Statistiken der gleichen Populationsvarianz sind. Da wir die Werte des ersten Tages willkürlich gleich 100 % gesetzt haben, fällt diese Werte-Gruppe zur Beurteilung aus. Die Standardabweichung für den zweiten Tag beträgt $\sigma = 16\%$ (bei $M = 166\%$), für den 3. Tag ist $\sigma = 27\%$ (bei $M = 257\%$). Da die Mittelwerte und die Standardabweichungen einander annähernd proportional sind, können wir annehmen, daß es sich um die Statistiken der gleichen Populationsvarianz handelt.

Die Varianzanalyse ergibt:

Art der Variation	Quadratsumme	df	Mittl. Quadrat	F
Zwischen d. Gruppen	1226,4	2	613,2	16,9
Innerhalb d. Gruppen	978,8	27	36,2	

Für $df_1 = 2$ und $df_2 = 27$ genügt zur Feststellung einer Signifikanz schon ein F-Wert von 3,35, für "sehr signifikant" ist $F = 5,49$. Unsere statistische Analyse ergibt also, daß die Steigerung der DHA-Werte sehr signifikant ist.

Betrachten wir die Einzelfälle, so sehen wir, daß zwei Fälle keine Steigerung zeigen. Sie stellen interessanterweise gleichzeitig die Fälle mit den höchsten DHA-Werten am Ausgangstag dar. Auf diesen Umstand werden wir noch in der Diskussion der Ergebnisse näher eingehen müssen.

Die DHA-Werte nach 20 mg Prothipendyl (Dominal-forte):

Nr.	Name	1. Tag Ausgangswert	2. Tag Injektionstag	3. Tag Kontrolltag
1.	Le.	408,00 (100 %)	297,00 (72 %)	728,00 (178 %)
2.	Eu.	102,00 (100 %)	114,20 (112 %)	115,30 (130 %)
3.	El.	718,20 (100 %)	936,00 (130 %)	902,40 (125 %)
4.	Ma.	214,40 (100 %)	184,00 (86 %)	282,60 (134 %)
M =		360,60 (100 %)	380,30 (100 %)	507,00 (142 %)

Dieses Material ist leider nicht ausreichend, um statistische Aussagen zu machen. Wir können aber die Vermutung äußern, daß der Effekt offenbar bei 20 mg Prothipendyl nicht so eindeutig ist wie bei 40 mg. Dennoch scheint am Tage nach der Injektion ein leichter Anstieg der DHA-Ausscheidung sich einzustellen. Weiter führten wir einen Einzelversuch über 7 Tage durch.

Das Ergebnis der DHA-Analysen dieser Versuchsreihe:

1. Tag	2. Tag	3. Tag 40 mg i. m.	4. Tag 80 mg po	5. Tag 80 mg po	6. Tag	7. Tag
271,60	235,60	481,60	480,00	473,10	558,50	240,00
107 %	93 %	189 %	188 %	187 %	232 %	95 %

253,60 = 100 %

Das Arithmetische Mittel (253,60) zwischen den beiden Ausgangswerten setzten wir gleich 100 %.

Graphische Darstellung:

Abbildung 17.

Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich, steigt die DHA-Produktion, wie schon aus den Ergebnissen der ersten Versuchsreihe zu erwarten war, am Injektionstag auf annähernd das Doppelte an. Am Tag nach der Injektion, an dem aber diesmal wieder Prothipendyl verabfolgt wurde (80 mg peroral), steigt die DHA-Produktion nicht weiter an, sondern hält sich - ebenso am folgenden Tag - auf der gleichen Höhe. Erst am 6. Tage des Versuches, d.h. dem ersten von Prothipendyl-Applikation wieder freien Tag, steigt der DHA-Wert weiter an zu etwa der Höhe, die auch in der ersten Versuchsreihe am Tag nach der Injektion erreicht wurde. Überraschend schnell fällt er am nächsten Tag auf den Ausgangswert zurück. Die Schnelligkeit dieser Schwankungen verträgt sich aber durchaus mit den in der Biochemie bekannten Tatsachen. Es sei hierzu P. KARLSON zitiert (54): "Der Gehalt der NNR an Hormonen ist quantitativ sehr gering, aber die Syntheseleistung ist erheblich. Pro Minute wird ein Mehrfaches der stationär vorhandenen Menge ins Blut abgegeben; die gesamte im menschlichen Organismus kreisende Menge wird alle 2 bis 3 Stunden erneuert. Dieser in Bezug auf die Wirkung erheblichen Produktion steht ein gleichgroßer Abbau in der Leber gegenüber, der teils zu den Tetrahydroverbindungen (Ring A gesättigt, 3 α -ol), teils zu den 17-Ketosteroiden führt. Es sei daran erinnert, daß zur hormonalen Regulation nicht nur die Produktion des Stoffes, sondern auch seine Inaktivierung und Entfernung aus dem Kreislauf gehört." -

Aus dem vegetativen Bereich ließen sich folgende Nebenwirkungen beobachten: Mit großer Regelmäßigkeit konnten wir eine Rötung der Konjunktiven, eine

Schwellung der Nasenschleimhäute, ein Sinken des Blutdrucks um 20 - 30 mm Hg sowohl systolisch als auch diastolisch und in etwa einem Drittel der Fälle eine merkliche Tachycardie und Schwindelgefühle feststellen. Die Symptome bildeten sich sämtlich eine viertel bis halbe Stunde nach der Injektion aus und hielten sich einige Stunden, mit Ausnahme der Tachycardie und der Schwindelgefühle, die sich meist schon innerhalb einer dreiviertel Stunde zurückbildeten. Nur in einem Fall blieben letztere Erscheinungen etwa 6 Stunden bestehen.

6. DISKUSSION

6.1. DIE DEUTUNG DER ERGEBNISSE

Das Ergebnis der ersten Untersuchungsreihe mit einer Steigerung der DHA-Werte am Injektionstag auf 166 %, am Tag nach der Injektion auf 257 % entspricht nicht ganz unseren Erwartungen. Nicht nur die theoretischen Überlegungen vor unseren Versuchen hatten uns ein Absinken der NNR-Aktivität und damit der DHA-Werte erwarten lassen.

Nicht nur nach Leukotomie wurde ein Absinken der NNR-Hormone beobachtet (100), auch über die Wirkung eines anderen Neurolepticums liegt schon ein Untersuchungsergebnis vor:

SULMAN und WINNIK (101) fanden nach Chlorpromazingaben über mehrere Wochen folgende Veränderungen im Hormonhaushalt:

FSH : 2 bis 10 Tage gleich, danach ein Anstieg, der etwa 14 Tage anhielt

LH : während der ersten 10 Behandlungstage erhöht

LTH : bei 65 % erhöht

ACTH : nach 2tägiger Behandlung ein Absinken der ACTH-Werte, parallel dazu ein Abfall der 17-Ketosteroide und 17-Hydroxycortikoide.

Für alle Hormonwerte gilt, daß sie nach 2 bis 3 Wochen nach dem Prinzip der Rückregulierung auf die Norm zurückkehrten. Unsere Versuche sind allerdings nicht als Parallelversuche zu denen von SULMAN und WINNIK anzusehen: sie erfolgten über eine viel kürzere Zeit als diese. Weiterhin war die Medikation nicht so stark, daß die Versuchspersonen für die Dauer der Untersuchungen immer unter der Wirkung des Medikamentes standen, wie dies bei der Versuchsanordnung von SULMAN und WINNIK der Fall war. Die Wirkungsdauer des Prothipendyl i.m. beträgt bis vier Stunden. Da nach Ablauf der vier Stunden keine weitere Injektion erfolgte, standen unsere Versuchspersonen in der übrigen Zeit des Injektionstages nicht mehr unter der direkten Wirkung des Medikamentes. Während es sich also bei SULMAN und WINNIK um eine Dauermedikation handelt, führten wir einmalige Applikationen durch. Außerdem wurden jene Versuche mit einem anderen (zwar verwandten) Präparat gemacht und eine

andere Bestimmungsmethode der hormonalen Umstellung benutzt: weitere - wenn auch nicht so schwer lastende - Unterschiede. - Wenn es sich also bei den Versuchen von SULMAN und WINNIK auch nicht um Parallelversuche zu den unseren handelt, so ist doch die Frage zu stellen, ob nicht beide Untersuchungsergebnisse einer gemeinsamen Deutung zugänglich sind. Da SULMAN und WINNIK unter Dauermedikation einen Abfall der NNR-Funktion feststellten, ist eine gemeinsame Deutung der Ergebnisse nur so möglich, daß die von uns gefundenen Steigerungen der NNR-Aktivität nicht unmittelbar nach der Injektion einsetzten, sondern erst nach Abklingen der Medikamentwirkung, d.h. nach 4 - 5 Stunden. Während dieser Zeit jedoch würde die NNR-Aktivität etwas gesenkt werden oder mindestens konstant bleiben. Graphisch ließe sich das Verhalten der NNR anhand ihrer DHA-Produktion dann so darstellen:

Abbildung 18.

Dieser DHA-Produktionsverlauf würde erklären, warum der Gipfel der DHA-Werte sich erst am Tage nach der Injektion findet, während der Wert des Injektionstages als Differenz von zum Teil gegenläufigen Kurventeilen zu verstehen wäre. Das Ergebnis dieser Differenz wäre dann derart, daß dennoch im 24-Stunden-Durchschnitt ein höherer Wert erreicht wird als der Ausgangswert des Vortages.

Weitere Anhaltspunkte für die Richtigkeit dieser Hypothese gewinnen wir über die Ergebnisse des 7-Tage-Versuches.

Wie die Ergebnisse des Einzelversuchs zeigen, gelang es, einen weiteren Anstieg der DHA-Produktion zu unterdrücken. Wir deuten das so, daß die peroralen Prothipendyl-Gaben geeignet waren, der Produktionssteigerung der NNR Depressionen für die Dauer ihrer Wirkung aufzupflanzen, die ein weiteres Ansteigen verhinderten. Erst nach Abbruch der Medikation kann der SELYE'sche Anpassungsmechanismus endgültig ablaufen, was sich in dem weiteren Anstieg am folgenden Tag und dem anschließenden Abfall zur Norm zeigt. Allerdings kann die Depression der NNR-Aktivität nicht beträchtlich sein, es handelt sich wohl mehr um eine Störung der Stress-Reaktion, die dadurch verzögert-protrahiert verläuft. Mehr ist auch nicht zu erwarten, da der Körper zwischen den einzelnen Prothipendyl-Gaben immer wieder Zeit fand, erneut zur Stress-Reaktion anzusetzen. Offenbar tritt aber auch bei dichterem Medikation keine sofortige Depression der NNR-Aktivität ein. Auch SULMAN und WINNIK nämlich fanden vor dem dritten Tag kein Sinken der Produktion an NNR-Hormonen. Wahrscheinlich nimmt also dieser Effekt erst nach längerer Medikation größere Ausmaße an.

Als spezifische Wirkung von Prothipendyl auf das HVL-NNR-System ist also eine Depression der Aktivität dieses Systems anzunehmen, die durch eine Depression der Aktivität im Subcortex ausgelöst wurde (bzw. durch eine Verhinde-

rung der Stimulierung dieser Regionen vom Cortex aus). Die nachfolgende Steigerung der Aktivität ist nicht nur als spezifische Reaktion im Sinne eines "rebound effect", sondern auch als unspezifischer Anpassungsmechanismus (SELYE) auf den Stress zu verstehen. In der Literatur (78, 90, 105) findet man hier sogar die Frage diskutiert, ob nicht jede Applikation eines Medikamentes unspezifische Stress-Reaktionen dieser Art auslöst. PIRTKIEN (78) fand, daß nach Gabe von Thiosemicarbazonen und anderer Tuberkulostatika - nämlich PAS, Isonicotinsäurehydrazid und Dihydrostreptomycin - die NNR Veränderungen aufweist, die man (wie oben geschildert) mit TONUTTI als "progressive Transformation" bezeichnen könnte. Diese Veränderungen nach Applikationen von Stoffen verschiedenster chemischer Konstitution erscheinen unspezifischer Art, insbesondere da eine weitgehende Übereinstimmung mit Befunden besteht, wie sie nach ACTH-Anwendung auftreten. In der Literatur fand PIRTKIEN 50 verschiedene Pharmaka, in dieser Weise in ihrer Wirkung auf die NNR beschrieben. Er versteht die Umbauvorgänge an der NNR als Folge der Bemühungen des Organismus, die "Homoioastase" aufrechtzuerhalten. SAYERS (100) glaubt, daß die "Utilisation" der NNR-Hormone der Zellaktivität parallel geht. So würde dann erklärt, daß durch alle Pharmaka, die regulativ in pathologische Vorgänge eingreifen, die Aktivität der NNR erhöht ist. PIRTKIEN betont daher, daß in die allgemeine unspezifische Wirkung von Pharmaka eine morphologisch, histochemisch und auch funktionell faßbare Hyperfunktion des HVL-NNR-Systems aufzunehmen sei. Ebenso wie PIRTKIEN ist auch VOGT (105) nach Untersuchungen des Hormongehaltes der NNR-Venen der Ansicht, daß Gaben von Pharmaka aller Art zu einer erhöhten NNR-Hormonproduktion führen.

Darstellung nach PIRTKIEN :

Abbildung 19.

Wie aber können wir die beiden Fälle deuten, die keine Steigerung der DHA-Produktion zeigen? - Wie wir schon bei der Darstellung der Untersuchungsergebnisse bemerkten, handelt es sich dabei gleichzeitig um die Versuchspersonen mit den höchsten Ausgangswerten. Das bedeutet, daß ihre Nebennierenrinde im Vergleich zu denen der übrigen Versuchspersonen schon zu Beginn ziemlich in einer Stress-Reaktion begriffen waren. Offenbar verfügten sie nicht mehr über genügend Kraft, auf eine geforderte Mehrleistung in adäquater Weise zu reagieren, denn eine einfache Hyperplasie der NNR könnte wohl die hohen Werte, nicht aber das Verhalten der NNR erklären.

Allerdings ist nicht sicher, ob ihre NNR überhaupt durch eine gesteigerte ACTH-Ausschüttung zur Mehrleistung angehalten wurden. Ein Gleichbleiben oder gar Absinken der ACTH-Produktion ließe sich aus der biologischen Gesamtsituation erklären. Die Homoioastase wird ja vom gesamten Binnensystem angestrebt (45, 90, 107), dessen Führungsorgan nach HESS das Zwischenhirn ist. Wir wollen

das Reagieren der genannten Versuchspersonen an einem weiteren System erläutern, das nach der Psyche und dem Endokrinium von der Einwirkung der Neuroleptika betroffen wird, da die Regulierung seiner Funktionen vom Hypothalamus erfolgt: am Vegetativum; Die Koppelung der beiden Teilsysteme des Vegetativums - des Sympathikus und des Parasympathikus - im Sinne einer "gleitenden Umschaltung" (W A G N E R) verhindert, daß: "durch Reizsummierungen es zu beliebig starken Summierungen organismischer Reaktionen und damit zur Gefährdung des Organismus kommt". (107). Mit diesem vegetativen Schaltmechanismus sind natürlich auch die Hormone entsprechend ihrer sympathiko- oder parasympathikomimetischen Wirkung verbunden. Die NNR-Hormone, die im Sinne der Dissimilation ihre Wirkung entfalten, stehen somit dem Sympathikus näher.

Wir können also das Nicht-Ansprechen der beiden Versuchspersonen außer auf das Versagen ihrer NNR oder ihrer Hypophyse auch darauf zurückführen, daß ihre gesamtbiologische Einstellung im Augenblick des Versuchs so stark dissimilatorisch, bzw. sympathikoton war, daß eine weitere Stimulierung schon im Hypothalamus im Sinne der gleitenden Umschaltung oder einer Umstimmung des Zwischenhirns (vegetative Gesamtumschaltung n. F. H O F F) abgefangen wurde oder sogar eine gegengerichtete Tendenz erzeugte. Es kam dann nicht mehr zu einer erhöhten ACTH-Ausschüttung und damit zu einem Fehlen des stimulatorischen Effektes auf die NNR.

Wir haben damit die spezielle Betrachtung des HVL-NNR-Systems verlassen und können unsere Untersuchungsergebnisse im Rahmen der Gesamtwirkung von Prothipendyl bei einmaliger Applikation betrachten.

62. DIE SOMATISCHEN NEBENWIRKUNGEN

Hierzu vermögen vielleicht zunächst die Beobachtungen der Nebenwirkungen von Prothipendyl von Bedeutung zu sein, denn "Neben"-wirkungen sind sie ja nur im klinischen Sinn.

Die vegetative Symptomatik ist nicht eindeutig. Die Tachycardie ist sympathoton, bildete sich aber schneller zurück. Die übrigen vegetativen Symptome scheinen mehr dem parasympathischen Wirkungsbereich anzugehören. In keinem Fall waren die vegetativen Begleiterscheinungen noch am nächsten Tag erhalten.

63. DAS PHARMAKOPSYCHOM DES PROTHIPENDYL

In einer besonderen Arbeit (29) haben wir - wie oben erwähnt - weiterhin die psychischen Veränderungen nach Prothipendyl anhand von 25 Versuchspersonen (und weiteren 20 Vpn als Leerversuche mit und ohne Placebo-Injektion) untersucht. Als Test-Verfahren wurden der "Konzentrations-Leistungs-Test" nach DÜCKER - LIENERT und der projektive Farb-Pyramiden-Test (FPT) nach PFISTER-HEISS benutzt.

Faßt man die Ergebnisse ganz kurz zusammen, ergibt sich folgendes Bild: Im Vordergrund der Aussagen der Vpn steht eine starke Ermüdung, die bis eine halbe Stunde nach der Injektion einsetzt und 4 bis 5 Stunden anhält. Während des Leistungstest traten vor allem Klagen über Konzentrationsschwierigkeiten auf, während sich beim Farb-Pyramiden-Test Unzufriedenheit nicht nur der eigenen Leistung sondern auch der Farbauswahl des Tests gegenüber zeigte. Etwa ein Drittel der Probanden meldete über die dieser Ermüdungsphase folgenden Stunden und den folgenden Tag gesteigerte Arbeitsfreude und allgemein gehobenes Gemütswohl.

Alle diese Phänomene konnten die Probanden der Gruppe mit einfachem Blindversuch nicht beobachten.

Die Beobachtungen des Versuchsleiters bestätigten die übergroße Ermüdung und Ablenkungsbereitschaft der unter Prothipendyl stehenden Probanden während der Testsituation. Die Ermüdung drückte das Interesse an der Umwelt stark herab, was teilweise die Wiederaufnahme des Tests stark erschwerte.

Parallel hierzu ergab die Auswertung des Leistungstest eine mit Sicherheit durch die Prothipendyl-Medikation bewirkte Leistungssenkung.

Graphische Darstellung des Leistungsabfalles nach Prothipendyl (Testbeginn eine halbe Stunde nach der Injektion):

Abbildung 20.

Ein weiteres Anzeichen der Leistungssenkung ließ sich aus der Wahl der Formungen im FPT gewinnen, indem nur die Gruppe mit Prothipendyl sich den einfacheren Formungen vermehrt zuwandte. In den FPT-Ergebnissen lassen sich sonst nur leichte Hinweise für eine vermehrte Innenzuwendung der Vpn. gewinnen, da sich die Ergebnisse wegen ihrer starken Streuung nicht genügend statistisch absichern ließen.

Die für die Zeit der Medikamentwirkung gefundenen Ergebnisse beschrieben für das Pharmakopsychom des Prothipendyl im Versuch an gesunden Versuchspersonen etwa jenes Bild, wie es von anderen Autoren für die erste Phase und zum Teil auch für die Zwischenphase eines chronischen Versuchs an Kranken geschildert wird (s.o. Abschnitt 1241). Hätte man die Vpn nicht wachgehalten, wäre

der Schlaf bald eingetreten, und es hätte sich im Falle der Weiterführung der Medikation die erste Phase eines chronischen Versuchs entwickelt.

Hindert man die Vpn. am Einschlafen, so zeigt sich entsprechend das Bild über- großer zentraler Ermüdung; Entsprechend einem biologischen Prinzip, das sich in allen Fällen der Auflösung und Rückbildung organismischer und psychischer Funktionen - also bei Krankheit etwa oder bei anderen Stressoren wie Ermüdung - zeigt, werden besonders die komplexeren, differenzierteren Funktionen, welche auch gleichzeitig oft onto- und phylogenetisch zuletzt erworben sind, von diesen Belastungen zuerst betroffen. Dadurch werden die bisher untergeordneten, einfacheren Einzelfunktionen frei (62, 106).

Die auf Ermüdung zurückzuführenden Wirkungen stellen also nicht nur einfach eine Abnahme der Energie dar. Nach WALLON (108) treten mit der Verlangsamung der Tätigkeit dann auch besondere "Veränderungen der assoziierten Inhalte, der Willensimpulse und des Gemütszustandes" auf. So wirkt nicht nur der Energieverlust leistungsmindernd, sondern auch das Nachlassen des Interesses, das bei einer Routinearbeit, wie sie in unserem Test bei aller Schwierigkeit der Koordination vorlag, von vorneherein schon schwer zu fesseln ist. Durch den Zerfall der Koordination in einzelne Akte, der zuletzt in die permanenten, "haftenden" Zwangsvorstellungen einmündet, wird dann nicht eine einfache Langeweile, sondern eine totale "Sättigung" erreicht. Die Arbeit stockt. Schon vorher aber werden versteckte Pausen eingefügt. Diese "versteckten Pausen", wie man sie in den erwähnten gesonderten Untersuchungen beobachten konnte (29), werden bei der Beschreibung von Ermüdungsvorgängen von manchen Physiologen (106) in ihrer Häufigkeit als Index der Ermüdung benutzt (z.B. die Häufigkeit des Schärfens der Sense beim Mähen oder des Ölens der Maschine). Es hat sich sogar gezeigt, daß bei starker Ermüdung selbst Reize, die unter der normalen Reischwelle liegen, perzipiert und zu Ablenkungsmotiven gemacht werden (108).

LIPPERT (66) hält es allerdings für wahrscheinlich, daß weniger der Wille selbst durch die Neuroleptika beeinträchtigt wird, als vielmehr die "Strebungen" und das "Zumutesein", d.h. die Handlungstribe seien vermindert, und dadurch brauche der Wille erst gar nicht bemüht zu werden.

BERGER (10) beschreibt ebenfalls Apathie und Initiativeverlust nach Neuroleptika.

Schließlich wird auch der Gemütszustand (oder das "Gestimmtsein") betroffen. Damit könnten die vermehrten Klagen über die gebotene Farbauswahl erklärt werden: es kann ja nicht die Empfindung sondern nur die Verarbeitung derselben betroffen sein. Die Neuroleptika stehen dabei auch hier in deutlichem Gegensatz zu Meskalin (66). Im Meskalinrausch sollen die Farben eine wunderbare Leuchtkraft bekommen. Wie ja auch im somatischen Bereich so scheint auch

im Pharmakopsychom Meskalin zu den Neuroleptika spiegelbildliche Symptome auszubilden. Klagen über matte Farben, die auch bei Depressiven gehäuft vorkommen, sind ebenfalls bei einfacher Ermüdung nach Arbeit beobachtet worden: MORRIS, TWISS und WASHBURN (108) haben 90 Farben in 7 Klassen nach ihrer Annehmlichkeit einteilen lassen. Nach der Arbeit wurden die Farben regelmäßig in ihrer Gesamtheit schlechter eingestuft. Hieraus ließe sich erklären, daß keine deutlichen Verschiebungen im Farbpyramidentest von uns gefunden wurden, da ja nicht einzelne Farben sondern die Farben in ihrer Gesamtheit schlechter eingestuft werden, die Rangfolge der Bevorzugung von Einzelfarben aber die gleiche bleibt. Nach WALLON (108) verhält es sich mit anderen psychischen Zuständen ebenso: unter Ermüdung würden neutrale Eindrücke lästig, angenehme unangenehm. "Alles, was den Menschen umgibt, verliert für ihn an Reiz, sein Unbehagen wächst."

631. Die der direkten Medikamentwirkung folgende - zweite - Phase (das Stress-Psychom)

Zu den bisher beschriebenen Symptomen des Pharamakopsychoms des Prothipendyl im Gegensatz stehen die Angaben der Vpn. über die der direkten Medikamentwirkung folgenden Stunden, bzw. den folgenden Tag. Wegen der in den hier vorliegenden Untersuchungen gefundenen Beziehungen zum NNR-Haushalt haben wir diese zweite Phase als hormonales Intoxikationspsychom definiert und als "Stress-Psychom" bezeichnet. Neben einigen Hinweisen über das Stress-Psychom aus Untersuchungen von Psychosen, namentlich der Schizophrenie, werden vor allem psychische Wirkungen von ACTH und Cortison als Begleiterscheinungen der Therapie rheumatischer Arthritis erwähnt (41, 42, 43). Genannt werden: Gefühl des Wohlbefindens mit Zunahme der geistigen Aktivitäten und Aufnahmefähigkeit, sowie eine durchaus als angenehm empfundene Schlaflosigkeit. Der Arbeitskreis von THORN (102) in Boston erwähnt in einem Bericht von 1953 erhöhte Munterkeit und erneuertes Interesse an der Umwelt. DIECK (19) nennt weitere Literatur, in der eine euphorisierende Wirkung des ACTH diskutiert wird. Es finden sich aber auch einige gegenteilige Berichte mit Beobachtungen von depressiven Zuständen nach ACTH, ebenso werden Umschwünge von einem Zustand in den anderen geschildert (19). Ausführliche Beobachtungen liegen schließlich von ROME und BRACELAND (85 - 88) vor, die ihre Fälle in vier Gruppen mit verschiedenen Symptombildern einteilten.

1. Gefühle des Wohlbefindens
2. Steigerung dieser Symptomatik bis zu starken Erregungsbildern.
3. Angstreaktionen, depressive Bilder
4. typisch psychotische Erscheinungen

Gruppe 1 + 2 stellten dabei 60 %, Gruppe 3 20 bis 30 %. Die weitreichende Übereinstimmung dieser nach Stress oder direkt nach ACTH oder Cortison gefundenen psychischen Veränderungen mit den Angaben der Probanden, zusammen mit der hier nach Prothipendyl nachgewiesenen Aktivitätssteigerung der entsprechenden Hormondrüsen, machen das Vorliegen eines Stress-Psychoms wahrscheinlich. Das Stress-Psychom wäre also der zweite Teil des Pharmakopsychoms eines akuten Versuchs mit Prothipendyl.

Neben den körperlichen Wirkungen einer bestimmten vegetativen Situation postuliert W A G N E R (107) nun folgende psychische:

a. sympathisch-ergotrope Funktionsweise

Wachzustand erhöht, Steigerung von Antrieb und Reizempfänglichkeit, hohe Stimmungslage (= Energieentfaltung, Dissimilation).

b. parasympathisch-trophotrope Funktionsweise

verminderter Wachzustand, Schlafbedürfnis, Senkung von Antrieb, Reizempfänglichkeit und Stimmung (= Energiespeicherung, Assimilation)

Es fällt hier sehr stark sowohl die Ähnlichkeit der ersten Phase des Psychoms des Prothipendyl mit der parasympathischen als auch die der zweiten Phase (Stress-Psychoms) mit der sympathischen Funktionsweise auf.

In dem längeren Einzelversuch konnte dann ein weiterer Hinweis über die Zusammenhänge zwischen Prothipendyl-Medikation, Hormonhaushalt, Affektivität und Leistung gewonnen werden, wobei natürlich das Ergebnis dieses Versuchs seine Aussagekraft nur in Zusammenhang mit den vorher diskutierten Ergebnissen anderer Autoren und den Aussagen der Vpn. bekommt.

Während der Versuchsdauer wurde jeweils der Hormonhaushalt überprüft (s.o. Abschnitt 61 - Untersuchungsergebnisse), die Leistung getestet und über die Selbstbeobachtungen Protokoll geführt.

Zwischen der NNR-Aktivität und der Leistung zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit:

Abbildung 21.

Das Protokoll (29) vermerkt für die Tage gesteigerter NNR-Aktivität eine gehobene Stimmungslage, die teilweise den Eindruck leichter Euphorisierung erweckt: "Es lächelt mich alles". Auch psychisch findet sich der Gipfel dieser

Symptomatik am Tage nach Ende der Medikation und ebenso erfolgt auch psychisch ein überraschend schneller Abfall zur Norm. Für die Stunde der Medikamentwirkung fanden wir also folgende Symptomatik, die das Erscheinungsbild bei allen Vpn. bestimmte: Ein verminderter Wachzustand, Schlafbedürfnis ("müde, als wenn man tagelang nicht geschlafen hat"), geringere Leistungsfähigkeit (statistisch: "sehr signifikant"), stark vermindertes Mitteilungsbedürfnis und eine starke Dämpfung der äußeren Motorik und Gestik. Das psychische Erscheinungsbild des nachfolgenden Tages trug, soweit beobachtet werden konnte, alle Symptome eines gesteigerten Antriebes. Das Aufwachen am Morgen war "frisch". Die Probanden fühlten eine gesteigerte Lebensenergie und empfanden die Schlaflosigkeit, die bis in die nächste Nacht hineinreichen konnte, als "angenehm". Man kann sich sogar des Eindruckes einer leichten Euphorisierung bei manchen Probanden nicht erwehren. Wegen des offenbaren Zusammenhanges mit der Steigerung der NNR-Aktivität haben wir diese psychischen Erscheinungen als "Stress-Psychom" bezeichnet. Das Stress-Psychom gehört als zweite Phase zum Pharmakopsychom eines akuten Versuchs mit Prothipendyl (29).

64. ZUSAMMENFASSUNG ALLER ERGEBNISSE

Wir kommen somit bei der Betrachtung eines akuten Versuchs mit Prothipendyl in Bezug auf ZNS, Endokrinium, Vegetativum und Psyche zu folgenden Ergebnissen:

Wie auch das Hirnstrombild (EEG) in den Versuchen von ENGE und LECHNER (27) zeigt, kommt es unter der Wirkung von Prothipendyl zu einer weitgehenden Depression der Aktivität der Zwischenhirnzentren. Dem entsprechen eine Umstellung des Vegetativums zu einer mehr trophotrop-assimilatorischen Einstellung, eine mehr innen-betonte Psyche und eine Depression der Aktivität des HVL-NNR-Systems.

Nach Abklingen der Wirkung nach vier bis fünf Stunden kommt es dann im Sinne des "rebound effect", des SELYE'sche Adaptations-Syndrom oder, noch umfassender der vegetativen Gesamtumschaltung nach F. HOFF zu einer Steigerung der Zwischenhirnaktivität mit einer mehr ergotrop-dissimilatorischen Einstellung des Vegetativums und einer Stimulation des HVL-NNR-Systems.

Psychisch finden wir eine vermehrte Weltzugewandtheit. Diese Einstellung hält sich noch, bzw. verstärkt sich, am nächsten Tag, um dann bald zur Ausgangs-

lage zurückzukehren.

Im Falle einer schon stimulierten Ausgangsposition kommt es wahrscheinlich im Sinne der gleitenden Umschaltung zu den oben (Abschnitt 61, Seite 36) beschriebenen andersartigen Reaktionen.

Der bewiesene Zusammenhang der Wirkung des Prothipendyl mit der NNR-Funktion kann vielleicht als weiterer Hinweis auf die Wichtigkeit der NNR-Tätigkeit für Herkunft, Bestehen und Heilung von Psychosen gewertet werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Dehydroisoandrosteron-(DHA)-Ausscheidung nach Prothipendyl bei insgesamt 15 Versuchspersonen untersucht.

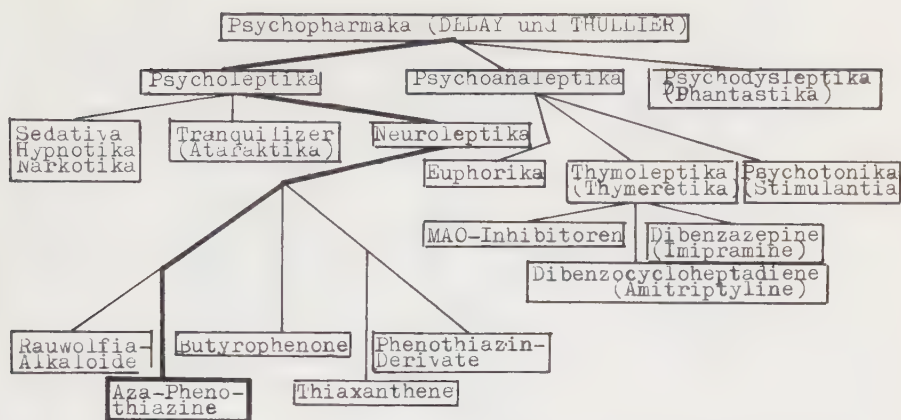
Die DHA-Ausscheidung im Urin stieg bei einer Dosierung von 40 mg intramuskulär im Mittel am Injektionstag auf 166 %, am Tag nach der Injektion auf 257 % sehr signifikant an. Bei einer Dosierung von 20 mg Prothipendyl i.m. konnte kein deutlicher Effekt erzielt werden.

Bei einmaliger Applikation verfügt also Prothipendyl über einen aktivierenden Reiz auf das Hypophysen-Vorderlappen-Nebennierenrinden-System.

Es wird gezeigt, daß diese Wirkung jedoch erst nach Abklingen der Medikation voll einsetzt, was in einem längeren Einzelversuch erhärtet wird.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse und ihr möglicher Zusammenhang mit Ergebnissen anderer Autoren wird diskutiert. Es wird danach versucht, eine gemeinsame Erklärung für die beobachteten Veränderungen im Hormonhaushalt, die vegetative Begleitsymptomatik und für die Befunde einer psychologischen Arbeit des Autors über Prothipendyl zu finden.

Abb. 1



Anm.: Das zur Vorliegenden Untersuchung benutzte Präparat zählt zu den Aza-Phenothiazinen. Letztere werden in anderen Einteilungen (z.B. Index Psychopharmakorum, Pödlinger und Schmidlin, Bern, 1963) einfach zu den Phenothiazin-Derivaten gezählt.

Abb. 5

Relative therapeutische Wirksamkeit der Phenothiazine
(nach J.F.AYD)

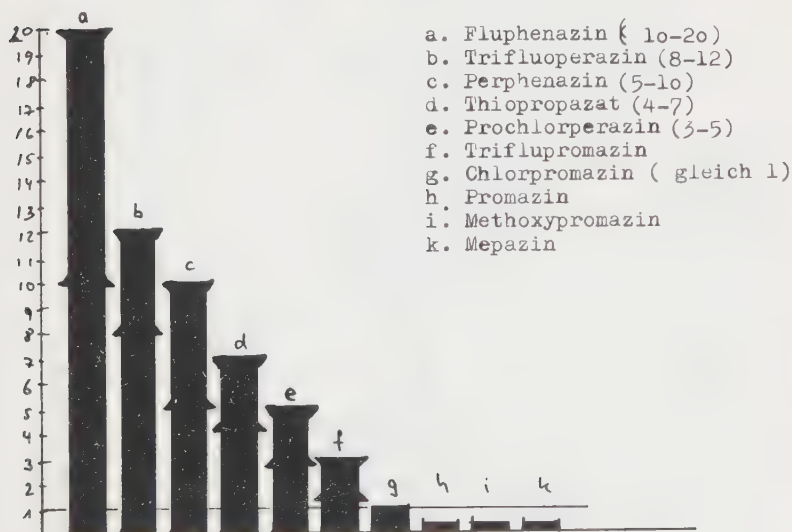
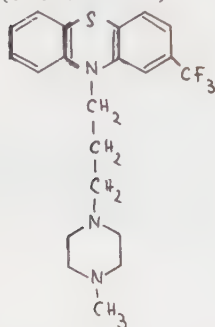
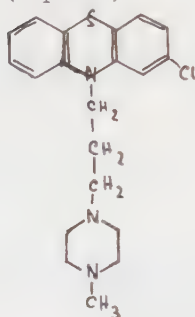


Abb.2

Trifluoperazin
(Jatroneural)



Prochlorperazin
(Nipodal)



Thiethylperazin
(Torecan)

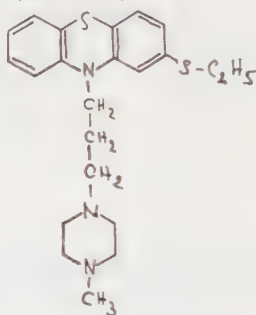
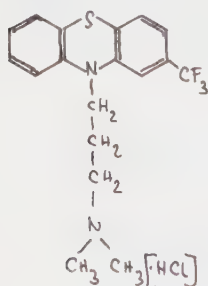
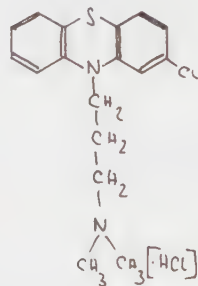


Abb.3

Trifluopromazin
(Psyquil)



Chlorpromazin
(Megaphen)



Promazin
(Protactyl)

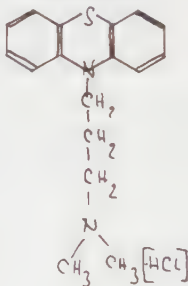


Abb.4

Mepazin
(Pacatal)

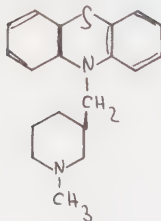


Abb.16

Prothipendyl
(Dominal)

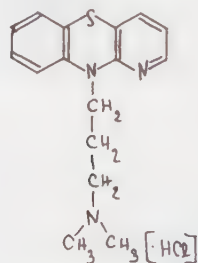
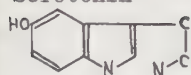


Abb.6

Serotonin



Adrenalin

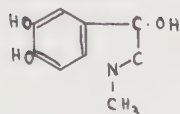


Abb.8

Indol

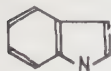


Abb.9

Meskalin

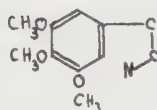


Abb.7

Tryptophan



Phenylalanin

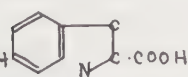
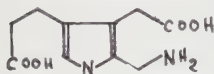
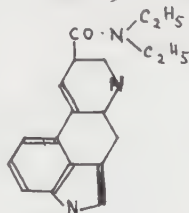


Abb.10

Porphobilinogen



LSD-25



Pervitin

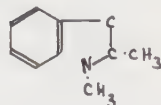
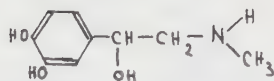
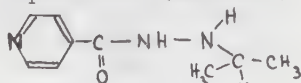


Abb.12

Adrenalin



Iproniazid (Marsilid)



Phenyläthylhydrazin (Nardil)

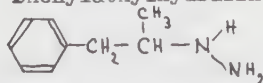


Abb.11

Adrenochrom

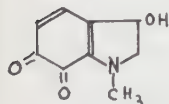


Abb.13
Diagramm nach REISS

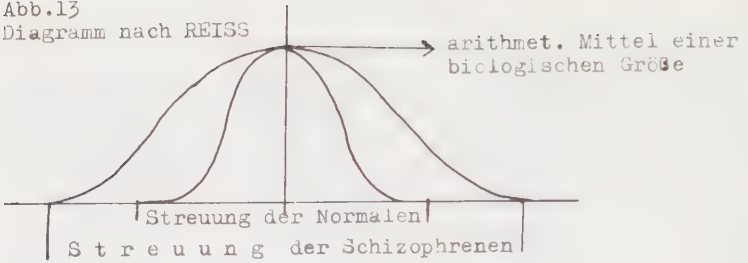


Abb.14 Schema von SELYE

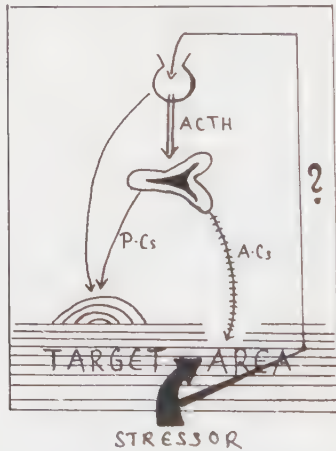
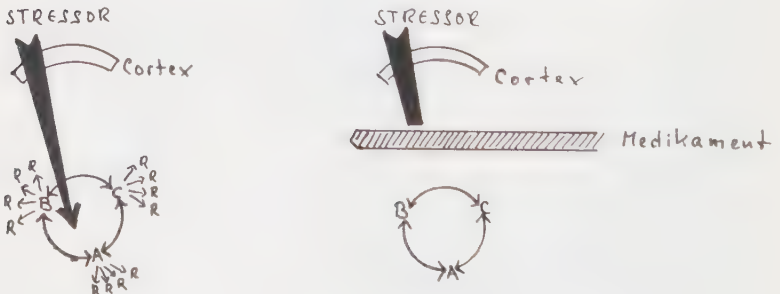


Abb.15 Schema zur Wirkung eines Neuroleptikum



A-Psyché B-Neurovegetativum C-hormon. Regulation
R- Reaktionen

Abb. 18

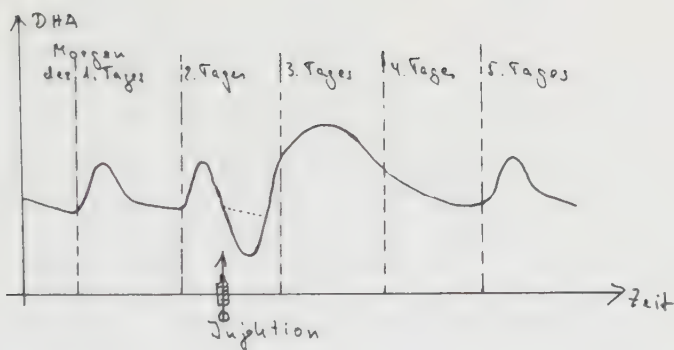


Abb. 19

Darstellung nach PIRTKIEN

progressive Phase



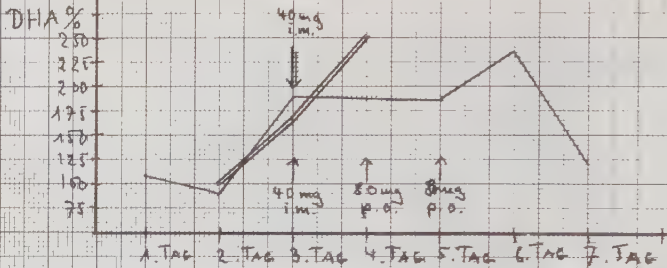
Pharmaka aller Art
K-Ionen, Vitamin E
Thyroxin, Insulin, Oestrogene

Normal-Histologie der NNR

Thio-uracil, Na-Ionen
NNR-Extrakte, DOC, Cor-
tison, Progesteron

regressive Phase

Abb. 17



100% = Ausgangswert (M) der ersten Versuchstiere
 — = Werte der ersten Versuchstiere zum Vergleich
 — = die Ergebnisse des Einzelversuchs

Abb. 20

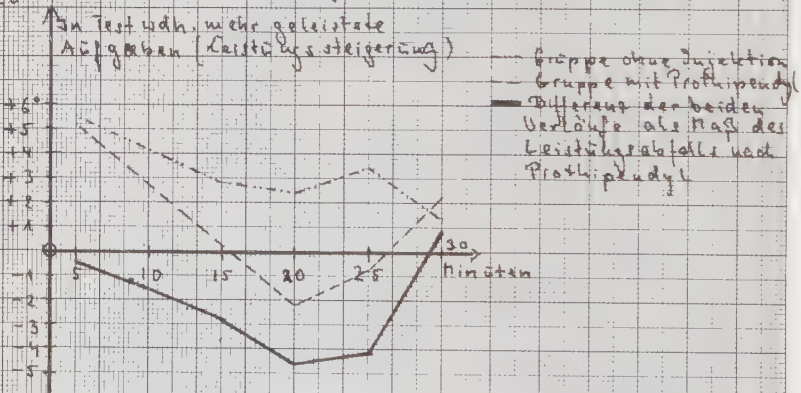
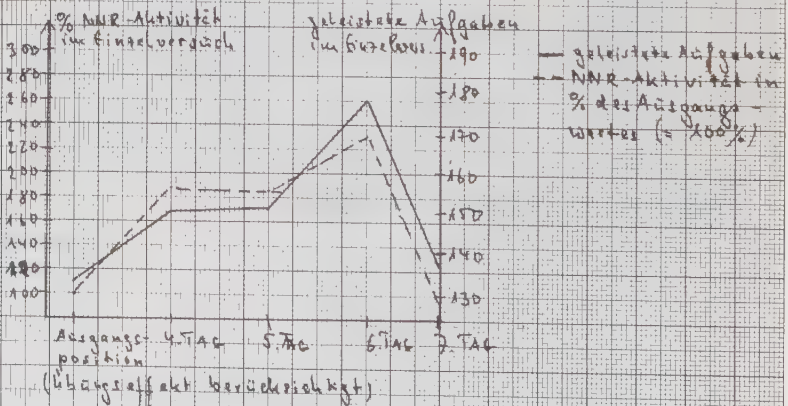


Abb. 21



LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramson, H. A. and Evans, L. T. Science 120:990 (1954)
2. Albricht, F. Rec. Progr. Horm. Res. 1:293 (1947)
3. Allen, W. M., S. J. Haywards u. A. Pinto J. clin. Endocr. 10:54 (1950)
4. Ammon u. Dirschel, W. Fermente, Hormone u. Vitamine (1960) Georg-Thieme-V. Stgt.
5. Arens, K. Inaug. Diss. (1955) Freiburg
6. Arnold, zitiert nach Arens, K.
7. Ayd, F. J. Am. Med. Ass. 175:1054 (1961)
8. Bahner, F. Probleme des Hypoph. - (1952) NNR-Systems, Springer-V. Berlin
9. Bayer, O. 100 Tgg. d. Dtsch. Ges. f. (1950) Naturforsch. u. Ärzte Wiesbaden
10. Berger, F. M. Ann. N. Y. Acad. 67:685 (1957) Sci.
11. Bleuler, M. Horm. u. Psyche-Sympos Springer-V. Berlin V:6 (1958)
12. Büssow, H. Arch. Psychiat. Nerven- kl. 195:285 (1956)

13. Callow, N. H. u. Callow, R. K. Biochem. J. 33:931 (1939)
14. Case, E. M. and Haldane, J. B. S. J. Hyg. (Camb.) 41:225 (1941)
15. Casu, A. Experientia XVI No. 11 (1960)
16. Ciaccio, C. C. r. Soc. Biol. Paris 60:76 (1906)
17. Collin, R. Ergebn. d. Grundl. Forschg. Bd. 1, Georg-Thieme-V. Stgt. (1956)
18. Crocke, A. C. u. Callow, R. K. Quart. J. Med. 8:233 (1938)
19. Dieck, C. Horm. u. Psych. Symp. V:76-87 Springer-V. Berlin (1958)
20. Dingemanse, E. u. a. Nature (London) 161:848 (1948)
21. Dingemanse, E. u. a. J. Clin. Endocr. 6:535 (1946)
22. Dirschel, W. u. Zilliken Naturwissen-schaften 31:349 (1943)
23. Dirschel, W. u. H. Traut Klin. Wschr. 159 (1952)
Zitat nach 4
24. Dorfmann, R. I. Rec. Progr. Horm. Res. 1:293 (1947)
25. Dorfmann, R. I. Cook u. Hamilton J. Biol. Chem. 130:285 (1939)
26. Dorfmann, R. I. J. Clin. Endocr. 14:318 (1954)
27. Enge, S. u. Lechner, H. Wien, Z. f. Nerv. u. Gr. 3/4:321 (1960)
28. Engel, L. L. Thorn a. Lewis J. Biol. Chem. 137:205 (1941)
- 28a. Engelmeier, M-P. Therapiewoche 10:329 (1959/60)
29. Eimeren v., W. Pharmakopsych. d. Prothip. (1961)
Psych. Institut Tübingen
Zul. Arb. z. Psych. Vorprüf.
30. Farland, Mc., R. A. Arch-Psychol. 22:1 (1932)

68. Malmo, R. B. Tr. N. Y. Acad. Sci.
18:545 (1956)
69. Mann, T. Nature 4754:188 (1957)
70. Martens, H. Inaug. Diss. Freiburg (1957)
71. Masson, P. Ann. d. Anath. path.
1:3 (1924)
72. Matussek, P. Helv. Pharm. et Phys. A.
VI:65 (1950)
73. Meng, H. Psyche und Hormon, (1960)
Verlag Huber, Bern
74. Morison, R. S. and Dempsey Amer. J. Phys. 135:281 (1941)
75. Moruzzi und Magoun, H. W. zitiert nach H. Hoff und Enge
76. Nowakowski, H. Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
61:50 (1955)
77. Pfeiffer, C. C. et al Ann. N. Y. Aca. sci.
67:734 (1957)
78. Pirtkien, R. 2. Symp. d. Ges. für Endokr.
Springer-Verlag, Berlin,
Seite 183 ff. (1965)
79. Porter, J. C. and Jones, J. C. Endocrinol. 58:62/559 (1956)
80. Pratap, H. J. Brit. Med. J. 1116 (1956)
81. Rein, H. u. Schneider, M. Physiologie, :485 (1956)
Springer-Verlag, Berlin
82. Reiss, M. Horm. u. Psych. Symp.
Springer-Verlag, Berlin
V:91 (1958)
83. Reiss, M., Mephil, Biochem. J. 574:45 (1949)
Gordon, Cook
84. Ribeling Arzneimittelforsch.
7:181 (1957)

85. Rome, H.P. and F.J. Braceland Proc. Staff Meet
Mayo Clin. 25:495 (1950)
86. " " " J. clin. Exp. Psychop.
12:184 (1951)
87. " " " Amer. J. Psych. 108:641 (1952)
88. " " " J. Amer. Med. Ass.
148:27 (1952)
89. Samuels, S., H. Shafte1 Angiologica 11:90 (1960)
(Sonderheft über Mono-
aminooxydasehemmer)
90. Sayers, G. Physiol. Rev. 30:241 (1950)
91. Schmettkamp, A. Inaug. Diss. Freiburg (1957)
92. Selbach, Flügel,
Pletscher Psych. et Neurol. 1:140 (1960)
93. Selye, H. Stress (Montreal) (1950)
94. " First ann. Rep. on Stress (1951)
95. " Beitrag in "Psyche und Horm." (1960)
: 125ff. (Meng)
96. Shon, H. J. de Psychiat. Quart 26:33 (1953)
97. Simkò, A. Die Medizinische 423 (1957)
98. Stöhr, Ph. jr. Histologie und
Mikrosp. A. :374 (1951)
99. Strauß, E. B. Brit. Med. J. 64 (1952)
100. Sulman, F. G. In Psyche und Hormon
(Meng) :290 (1960)
101. Sulman and Winnik The Lancet (London) 270 (1956)
102. Thorn, G. W. et al New Engl. J. Med.
248:232 ff. (1953)
103. Tonutti, E. Horm. u. Psych. Symp.
V:238 (1958)

104. Tonutti, E. zitiert nach Arens
105. Vogt, M. zitiert nach Pirtkien
106. Wachholder, K. Persönliche Mitteilungen (1958)
107. Wagner, H. Horm. u. Psych. Symp.
V:314 (1958)
108. Wallon, H. Principes de Psych. Apl. (1948)
i. d. dtsch. Ausg. v. W. Witte
109. Weißbecker, L. Klinik d. NNR-Insuff. u. i. Grundl.
Ferd. Enke-Verlag, Stgt. (1954)
110. Weißbecker, L. et al Röntgen- u. Lab. -Praxis
6:309 (1953)
111. Weizel, K. Persönliche Mitteilungen (1961)
112. Witte, W. Klin. Mögl. exp. Psychodiagn.
in Hellpach: Klin. Psychologie
Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart (1946)
113. Witte, W. Persönliche Mitteilungen
114. Wolf, J. H. Innere Medizin, :515 (1960)
Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart
115. Zarrow, Munson u. J. Clin. Endocr. 10:692 (1950)
Salter
116. Zetler, G. Dtsch. Med. Wschr.
25:2276 (1960)
117. Zondek, H. D. Krankheiten d. endo-
krin, Drüsen. (1952)
Springer-Verlag, Berlin

Lebenslauf

Am 17. März 1936 wurde ich, Wilhelm van Eimeren, als 6. Kind des Postamtmannes Karl van Eimeren und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Hufschmidt, zu Goch am Niederrhein geboren.

Nach vier Jahren Grundschule und dem Besuch des Staatlichen Altsprachlichen Gymnasiums zu Kleve bestand ich dort im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1957 begann ich an der Universität Bonn mein Medizinstudium. Seit der ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1959 studierte ich an der Universität Tübingen Medizin und Psychologie. Das Medizinische Staatsexamen bestand ich im Herbst 1963 und - nach einem Wechsel zur Universität Bonn - im Sommer 1965 das Diplom in Psychologie.

Vom 1. September 1965 bis März 1966 war ich am St. Johannes-Hospital in Bonn und bis zum Oktober 1966 an der Psychosomatischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg als Medizinalassistent tätig.

Bis zum Mai 1967 war ich als Medizinalassistent an der Klinik Sulzbach der Saarknappschaft tätig. Bestallung am 15. April 1967.

